ORSAY
n° d'ordre : 2646

UNIVERSITÉ PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

T H E S E

PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR D'ETAT
ÈS-SCIENCES PHYSIQUES (CHIMIE)

PAR

PATRICE VINCENT

SYNTHÈSE DE PYRIMIDINES NUCLÉOSIDES SILYLÉS CONDENSATIONS CATALYTIQUES AVEC DES ORGANOZINCIQUES, DES ORGANOZIRCONIENS, DES ORGANOBORANES

SOUTENUE LE 21 OCTOBRE 1982 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. S. DAVID PRÉSIDENT
L. PICHAT
E. BISAGNI
A. GAUDEMER
J. IGOLEN

ORSAY
n° d'ordre : 2646

UNIVERSITÉ PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

T H E S E

PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR D'ETAT

ÈS-SCIENCES PHYSIQUES (CHIMIE)

PAR

PATRICE VINCENT

SYNTHÈSE DE PYRIMIDINES NUCLÉOSIDES SILYLÉS CONDENSATIONS CATALYTIQUES AVEC DES ORGANOZINCIQUES, DES ORGANOZIRCONIENS, DES ORGANOBORANES

SOUTENUE LE 21 OCTOBRE 1982 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. S. DAVID PRÉSIDENT
L. PICHAT
E. BISAGNI
A. GAUDEMER
J. IGOLEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé au Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, dans les laboratoires du Service des Molécules Marquées.

J'exprime ma profonde reconnaissance et mes vifs remerciements à Monsieur PICHAT, Chef du Service des Molécules Marquées, qui m'a proposé le présent sujet et qui m'a toujours prodigué les meilleurs conseils.

Je remercie, particulièrement, Monsieur BEAUCOURT qui a suivi de très près le déroulement de cette thèse et m'a toujours judicieusement guidé dans mon travail.

Je remercie, vivement, Monsieur le Professeur DAVID qui a bien voulu présider le jury de cette thèse.

Je remercie Messieurs BISAGNI, GAUDEMER, IGOLEN d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Je remercie également mes camarades de laboratoire et toutes les personnes du Service qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543523_0041

TABLE DES MATIERES

Pages

Appareils d'analyse 1

Introduction 2

Généralités 2
Présentation du travail 2
Méthodes de synthèse 5

CHAPITRE I - Obtention d'alcynyl-5 désoxy-2' uridines par couplages d'organozinciques acétyléniques avec l'iodo-5 O-3',5' bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine, catalysés par des complexes organopalladiés ou de nickel 6

Introduction 6

1.1 - Emploi des organozinciques 8
1.2 - Préparation des organozinciques acétyléniques 8
1.3 - Réaction de couplage des divers organozinciques avec l'iodo-5 dUrd silylée 8

1.3.1 - Influence de la température de réaction 8
1.3.2 - Influence du temps de réaction 12
1.3.3 - Influence du catalyseur 12
1.3.4 - Mécanisme catalytique 14

1.4 - Hydrolyse des alcynyl-5 dUrd silylées 15
1.5 - Purification 16
1.6 - Rendements 16

Conclusion 16

- Partie Expérimentale 19

1. Triméthylsilylation de l'iodo-5 dUrd 19
2. Dosage du n-Butyllithium 19
3. (n-Hexynyl-1)-5 dUrd 20
4. (Phényléthynyl-2)-5 dUrd 21
5. (Chloro-5 pentynyl-1)-5 dUrd 22
6. (Cyano-5 pentynyl-1)-5 dUrd 23
7. (Oxo-6 decynyl-1)-5 dUrd 24
8. (Hexadiynyl-1,5)-5 dUrd 25
9. [(Hydroxy-1 cyclopentyl)-2 éthynyl] -5 dUrd 26
10. (n-Decynyl-1)-5 dUrd 28
11. [(Méthoxy-3 oestradiol)-2 éthynyl] -5 dUrd 28
12. (Pyridine-2 éthynyl)-5 dUrd 29
13. (Méthyl-3 buten-3 ynyl-1)-5 dUrd 30

CHAPITRE II - Etude conformationnelle des alcynyl-5 désoxy-2' uridines 32

Introduction 32

2.1 - Conformation de la liaison glycosidique 33

2.1.1 - Déplacements chimiques en RMN du proton 33
2.1.2 - Déplacements chimiques en RMN carbone 13 34
2.1.3 - Constantes de couplage vicinales $^{3}J_{C_2H'_1}$ et $^{3}J_{C_6H'_1}$ 36
2.1.4 - Conclusion 37

2.2 - Conformation du cycle désoxyribose 37
2.3 - Conformation de la liaison $C'_3 - O'_3$ 41
2.4 - Conformation de la liaison $C'_5 - O'_5$ 42

Conclusion 43

CHAPITRE III - Obtention d'(E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines par couplages d'organozirconiens éthyléniques avec l'iodo-5 O-3',5'-bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine, catalysés par des complexes organopalladiés 45

Introduction 45

3.1 - Hydrozirconation des alcynes 47

3.1.1 - Préparation de l'organozirconien 47

3.1.2 - Compatibilité avec différents groupements fonctionnels 48

3.2 - Réaction de couplage des différents organozirconiens avec l'iodo-5 O-3',5' bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine 50

3.2.1 - Conditions de réaction - excès de l'organozirconien 50

3.2.2 - Influence du catalyseur 52

3.2.2.1 - Alcynes monosubstitués 52

3.2.2.2 - Alcynes disubstitués 53

3.2.3 - Mécanisme de la réaction 54

3.3 - Hydrolyse des dérivés silylés 56

3.4 - Purification 56

3.5 - Rendements 56

3.6 - Détermination de la configuration de l'insaturation 56

Conclusion 58

- Partie Expérimentale 61

1. (n-Hexenyl-1)-5 dUrd 61
2. (Phényl-2 éthenyl)-5 dUrd 62
3. (Chloro-5 pentenyl-1)-5 dUrd 64
4. (Cyano-5 pentenyl-1)-5 dUrd 65
5. (Hexyn-5 énYl-1)-5 dUrd 66
6. [(Hydroxy-1 cyclopentyl)-2 éthenyl] -5 dUrd 67
7. (n-Decenyl-1)-5 dUrd 68
8. [Méthyl-3 butadienyl-1,3]-5 dUrd 69
9. [(Méthoxy-4 phényl)-2 éthenyl] -5 dUrd 70
10. (Ethoxy-2 éthenyl)-5 dUrd 71
11. (Carbométhoxy-10 undecenyl-1)-5 dUrd 72

12. (Carboxy-4 pentenyl)-5 dUrd 73
13. Ethenyl-5 dUrd 73
14. (Hexenyl-3)-5 dUrd 76
15. [(Dicarboéthoxy-1,4)-2 butenyl] -5 dUrd 77

CHAPITRE IV - Essais d'obtention d'(alkyl-1 vinyl)-5 désoxy-2' uridines par couplages d'alcénylboranes avec l'iodo-5 O-3',5'-bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine, catalysés par des complexes organopalladiés 78

Introduction 78

4.1 - Hydroboration des alcynes par le catécholborane 80
4.2 - Réaction de couplage de l'alcénylborane avec l'iodo-5 dUrd silylée 81

4.2.1 - Mécanismes de réactions 81

4.2.1.1 - Mécanisme attendu 81
4.2.1.2 - Mécanismes éventuels conduisant au (Z) alcényl-5 dUrd 82
4.2.1.3 - Mécanisme conduisant au (E) alcényl-5 dUrd 83

4.2.2 - Influence du temps de réaction 83
4.2.3 - Influence du catalyseur 84

4.3 - Hydrolyse des nucléosides silylés 85
4.4 - Purifications 85
4.5 - Caractérisation des composés (E) et (Z) 85
4.6 - Rendements 86

Conclusion 86

- Partie Expérimentale 87

1. (E) et (Z) (Héxényl-1)-5 dUrd 87
2. (E) et (Z) (Chloro-5 pentenyl-1)-5 dUrd 88
3. (E) et (Z) (Cyano-5 pentenyl-1)-5 dUrd 89

CHAPITRE V - Réactions de couplage d'organozinciques cycliques ou hétérocycliques avec l'iodo-5 O-3'5' bis (triméthyl silyl) désoxy-2' uridine, catalysées par des complexes organo-palladiés 90

Introduction 90

5.1 - Lithiations des composés cycliques ou hétérocycliques 92
5.2 - Préparation des organozinciques 92
5.3 - Réaction de couplage des organozinciques avec l'iodo-5 O-3',5' bis (triméthylsilyl) dUrd 92

5.3.1 - Influence du catalyseur 95
5.3.2 - Influence de la température 95
5.3.3 - Mécanisme catalytique 95

5.4 - Hydrolyse des nucléosides silylés 97
5.5 - Purification 97
5.6 - Rendements 97

Conclusion 98

- Partie Expérimentale 99

1. (N-méthyl indol-2 yl)-5 dUrd 99
2. (Thiophène-3 yl)-5 dUrd 100
3. (Thiophène-2 yl)-5 dUrs 101
4. (Méthoxy-4 phényl)-5 dUrd 102
5. (N-méthyl morpholin-2 yl)-5 dUrd 102

CHAPITRE VI - Intérêt biologique des dérivés, substitués en C-5, de la désoxy-2' uridine 105

Introduction 105

6.1 - Activité antivirale 106

6.1.1 - Mécanisme d'action 108

6.2 - Activité antitumorale 109

6.2.1 - Mécanisme d'action - Inhibition de la Thymidylate synthétase 109

Conclusion 112

CONCLUSION GENERALE 113

BIBLIOGRAPHIE 115

ANNEXES

ABREVIATIONS

RMN ^{1}H, RMN ^{13}C	Résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone 13
s, d, t, m	singulet, double, triplet, multiplet
IR, UV	Infra-Rouge, Ultra-Violet
SM	Spectrométrie de Masse
HPLC	Chromatographie liquide haute performance
MHz, Hz	Mégahertz, Hertz
mM, M	Millimole, Mole
mCi	Millicurie
ml	Millilitre
h, mn	Heure, Minute
g, mg	Gramme, Milligramme
nm, cm	Nanomètre, Centimètre
ppm	Partie par million
m/e	Rapport masse/charge
δ	Déplacement chimique
dUrd	Désoxy-2' uridine
TMS	Triméthylsilyl
dR	Désoxyribose
TMSdR	O-bis (triméthylsilyl) désoxyribose
TMCS	Triméthylchlorosilane
HMDS	Hexaméthyldisilazane
n-BuLi	n-Butyllithium

THF	Tétrahydrofuranne
DMF	Diméthylformamide
TEA	Triéthylamine
DMSO	Diméthylsulfoxyde
PPTS	Paratoluène sulfonate de pyridinium
DHP	Dihydropyranne
ϕ ,	Phényl
dppe	Diphényl phosphino éthane
dppb	Diphényl phosphino butane
dppf	Diphényl phosphino ferrocène

HSV-1	Virus Herpès-Simplex type 1
HSV-2	Virus Herpès-Simplex type 2
VV	Virus Vaccinia
VZV	Virus Varicella-zoster

APPAREILS D'ANALYSE

RMN ^{1}H : Les spectres de RMN du proton ont été obtenus sur :

- un spectromètre à onde pulsée BRUKER W.P. 100 opérant à 100 MHz et équipé d'un calculateur ASPECT 2000 (cas général).
- un appareil VARIAN FT 80 fonctionnant en onde pulsée (80 MHz).
- un appareil PERKIN-ELMER R 12 à aimant permanent fonctionnant en onde continue (60 MHz).

Les simulations de spectres sont calculées avec le programme SIMEQ (VARIAN).

RMN ^{13}C : Les spectres de RMN du carbone 13 ont été obtenus sur un spectromètre VARIAN CFT 20 fonctionnant en onde pulsée (20 MHz).

Les spectres "off resonance" sont obtenus par un décalage du découplage large bande de 1 500 Hz.

Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse sont obtenus sur un appareil VARIAN CH 7A (tension d'ionisation 70 eV) par introduction directe et impact électronique.

Infra-rouge: Les spectres infra-rouges ont été réalisés sur un appareil BECKMAN 4250 (domaine 4 000 à 200 cm^{-1}).

Ultra-violet :

Les spectres ultra-violets ont été réalisés sur un appareil BECKMAN 5230 (domaine 340 à 190 nm).

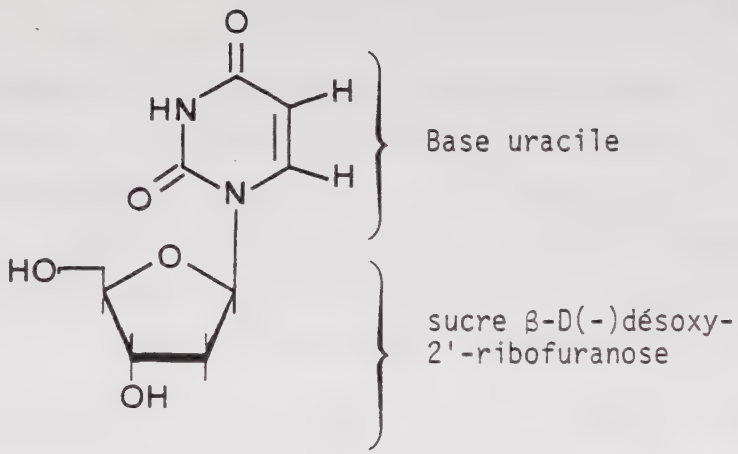
Analyse élémentaire :

Ces analyses (C, H, O, N) ont été réalisées sur un appareil PERKIN-ELMER 240.

INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS

Un nucléoside pyrimidinique est constitué par l'association d'une base pyrimidinique (uracile, thymine ou cytosine) et d'un sucre, un pentose dans la configuration furanosyle. Cette liaison base-sucre est une liaison N-glycosidique β entre l'atome de carbone anomérique C'_1 du sucre et l'atome d'azote 1 de la base pyrimidinique.



Exemple : Désoxy-2' uridine

PRÉSENTATION DU TRAVAIL

Les désoxy-2' uridines substituées en C-5, par leurs propriétés antivirales ou antitumorales, ont fait l'objet de nombreux travaux sur le plan des synthèses comme sur celui des tests thérapeutiques (voir Chapitre VI).

Parmi toutes les méthodes de préparation des nucléosides, les plus importantes sont :

- les méthodes par synthèse totale où l'on fait réagir un dérivé du sucre sur la base appropriée.
- les méthodes qui modifient un nucléoside préformé.

Ces dernières présentent l'avantage de supprimer tout problème d'anomérie ; partant de produits, déjà de configuration β et ne subissant pas de transformation au niveau de la liaison glycosidique, on obtient directement des composés qui ont la configuration naturelle β.

BOBEK / 1 / a synthétisé la vinyl-5 dUrd (et de façon similaire la vinyl-5 uridine) et son anomère α par condensation du dérivé disilylé du vinyl-5 uracile sur le chloro-1 désoxy-2 O-3,5 bis (p-toluoyl)-D-érythro-pentofuranosyle, suivie d'une transestérification. Il obtient un rendement de 22 % en vinyl-5 dUrd $\underline{9}$ o.

BOBEK / 2, et parallèlement 3 / a synthétisé également l'éthynyl-5 dUrd par condensation du dérivé disilylé de la (bromo-2,2 vinyl)-5 uracile sur le chloro-1 désoxy-2 O-3,5 bis (p-toluoyl)-D-érythro-pentofuranosyle en présence de $SnCl_4$. Il obtient 71 % de l'anomère β qui, après déprotection et silylation, est traité par du phényllithium. Après hydrolyse il obtient l'éthynyl-5 dUrd avec un rendement de 19 %.

DRAMINSKY / 4 / a synthétisé de façon similaire à partir de la (i-propyl)-5 uracile, la (i-propyl)-5 dUrd.

Parallèlement un grand nombre de synthèses partant d'un nucléoside préformé se sont développées. Elles ont toutes en commun le fait d'utiliser des complexes du palladium.

En chimie organique de très nombreuses synthèses sont catalysées par des complexes de métaux de transition et, en particulier, du palladium. De nombreux articles généraux ont été publiés sur ce sujet / 5, 6 /.

On peut relever parmi toutes ces réactions catalytiques :

- les réactions de substitution entre une oléfine et un halogénure organique / 7-8 /,
- la réaction d'arylation d'alcools allyliques par un halogénure d'aryle / 9 /,
- des réactions de couplage entre une oléfine ou un acétylénique et une halogénopyrimidine / 10-12 /.

BERGSTROM a, le premier, appliqué cette chimie du palladium en série nucléoside / 13-15 /. Il a ainsi synthétisé récemment quelques pyrimidines nucléosides substitués en C-5 par couplage d'oléfines / 16 / ou de composés allyliques / 17 / avec des intermédiaires organopalladiés formés "in situ" à partir de chloromercuri-5 uridines ou désoxy-2' uridines.

La même réaction / 18, 19 / ou une réaction photolytique / 20 / ont été utilisées par MERTES pour synthétiser des styryl-5 dUrd et des aryl-5 pyrimidines nucléosides et nucléotides. Il a ainsi obtenu la (E)-(Phényléthényl-2) dUrd 9 b avec un rendement de 55 %.

La réaction de l'iodo-5 uridine avec l'acrylate de méthyle en présence de quantités catalytiques de palladium conduit à l'(uridylyl-5)-3 propénate de méthyle / 16 /.

JONES / 21 / a synthétisé la (E) (Bromo-2 vinyl)-5 dUrd à partir de la chloromercuri-5 dUrd et de l'acrylate d'éthyle après hydrolyse et traitement par la N-Bromosuccinimide.

ROBBINS / 22 / a, parallèlement à nos travaux, synthétisé quelques alcynyl-5 dUrd à partir d'alcynes monosubstitués (non porteurs d'autres fonctions sauf la fonction alcool) et de iodo-5 O-3',5'-bis (p-toluoyl)-dUrd en présence d'iodure cuivreux et de $PdCl_2(P\phi_3)_2$. Il obtient avec l'hexyne-1 1 a et le phénylacétylène 1 b des rendements en nucléosides protégés de 89 % et respectivement 91 %.

Aussi au cours de ce travail, nous sommes nous fixés pour but la synthèse de nouvelles désoxy-2' uridines substituées en C-5, poursuivant en cela les travaux antérieurs, effectués au Service des Molécules Marquées / 23-26 / en chimie organométallique sur les nucléosides pyrimidiniques ou puriques silylés : lithiations puis méthylation, carbonatation, ou condensation avec quelques réactifs électrophiles ; couplage avec des organomagnésiens en présence d'un complexe du palladium.

MÉTHODES DE SYNTHÈSE UTILISÉES

Nous sommes partis de l'iodo-5 O-3',5' Bis (triméthylsilyl) dUrd (la protection des fonctions hydroxyles de l'iodo-5 dUrd par des groupements TMS rend la molécule très soluble dans les solvants organiques usuels / 27 /) et l'avons couplé :

- avec des organozinciques acétyléniques, en présence de complexes organopalladiés et de nickel pour obtenir des alcynyl-5 dUrd.
- avec des organozirconiens éthyléniques, en présence de complexes organopalladiés pour obtenir des (E)-alcényl-5 dUrd.
- avec des organoboranes éthyléniques, en présence de complexes organopalladiés pour obtenir des (E) et (Z) alcényl-5 dUrd.
- avec des organozinciques cycliques ou hétérocycliques, en présence de complexes organopalladiés.

Nous avons obtenu ainsi, par ces différentes voies de synthèse, trente nouveaux nucléosides pyrimidiniques, dont un certain nombre fait l'objet de tests biologiques dans les laboratoires du Professeur DE CLERCQ.

Ce travail n'a été appliqué qu'à l'Iodo-5 dUrd, mais peut sans doute être étendu à d'autres nucléosides.

CHAPITRE I

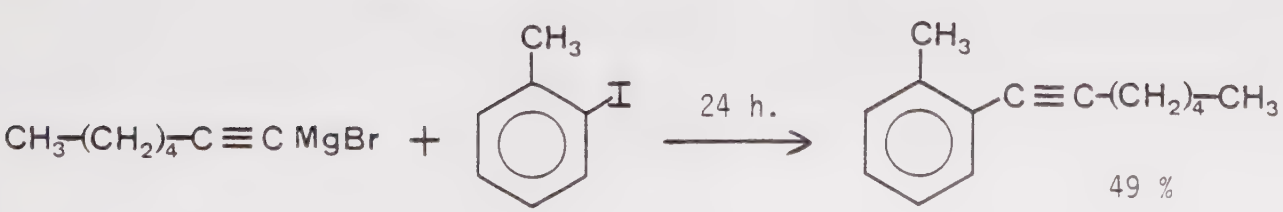
Obtention d'Alcynyl-5 désoxy-2' uridines par couplages d'organozinciques acétyléniques avec l'iodo-5 O-3',5'-Bis(triméthylsilyl)désoxy-2' uridine, catalysés par des complexes organopalladiés et de nickel

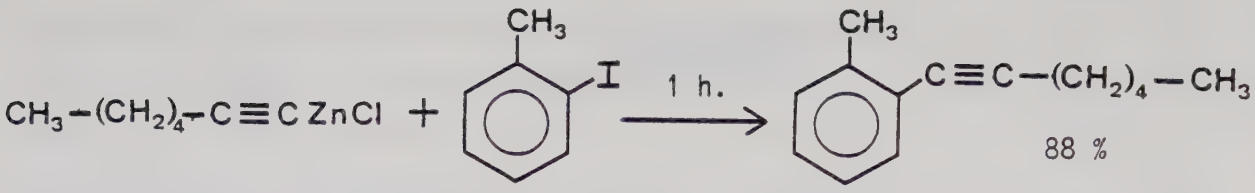
INTRODUCTION

L'éthynyl-5 dUrd présente une activité antitumorale, comme inhibiteur de la thymidylate synthétase, il nous a donc paru intéressant de préparer quelques alcynyl-5 dUrd / 107, 110, voir Chapitre VI /.

Le couplage catalytique entre des organozinciques acétyléniques et des halogénures d'aryle a été réalisé par NEGISHI / 28 /, qui a ainsi obtenu, avec de bons rendements, un certain nombre d'aryles acétyléniques.

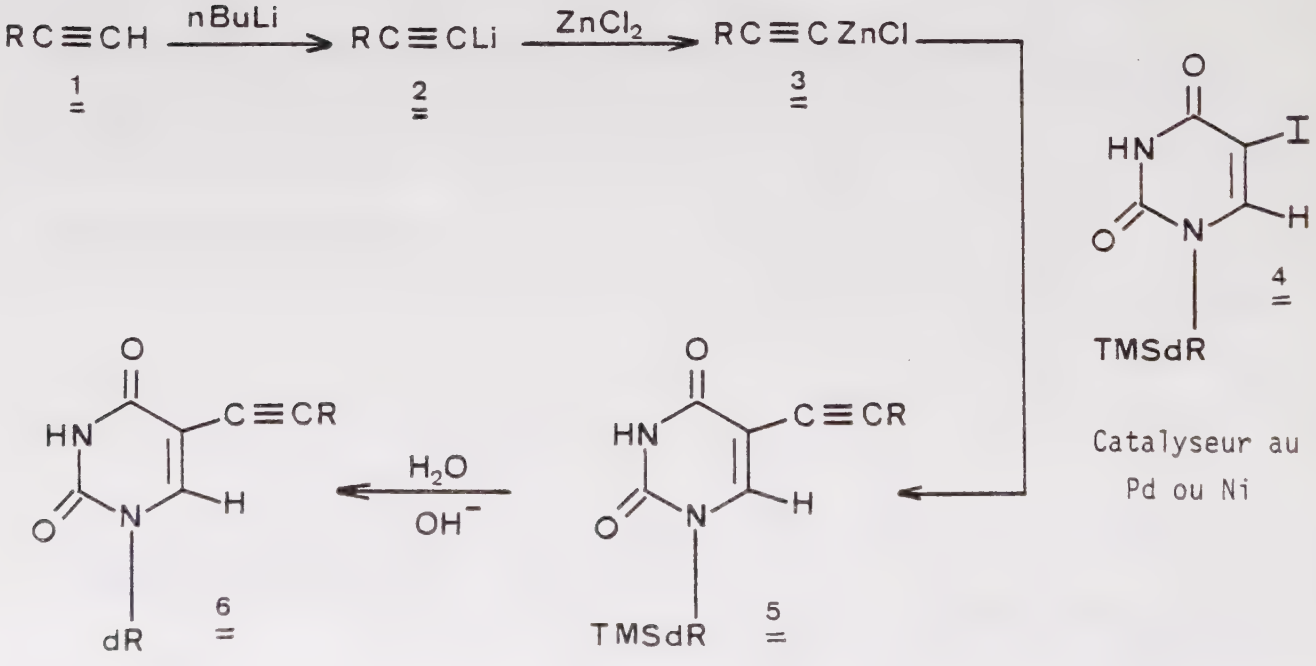
NEGISHI a mis en évidence l'avantage des organozinciques sur les organomagnésiens ou organolithiens dans ce type de couplage / 28, 29 / :





Nous avons appliqué, pour la première fois, ce type de synthèse en série nucléoside et avons ainsi accédé, facilement, à toute une série de nouvelles alcynyl-5 dUrd, porteuses de divers groupements fonctionnels.

Nous avons couplé l'iodo-5 dUrd disilylsée $\underline{4}$, avec divers organozinciques acétyléniques $\underline{3}$, en présence de complexes du palladium ou du nickel et nous avons obtenu des alcynyl-5 dUrd silylsées $\underline{5}$ dont l'hydrolyse a donné les nucléosides $\underline{6}$:



1.1 - Emploi des organozinciques

Par rapport aux organomagnésiens ou lithiens, dans ce type de couplage, les organozinciques présentent une meilleure réactivité, une plus grande sélectivité et sont stables dans un large domaine de températures.

Il est à noter que la condensation, selon FAUVARQUE / 30 /, de l'iodure de méthylmagnésium ou du bromure de phénylmagnésium sur l'iodo-5 dUrd en présence de $Pd(P\phi_3)_4$ ou de $PdCl_2(P\phi_3)_2$ en quantité catalytique ou stoechiométrique n'a pas donné les produits attendus : respectivement la thymidyne et la phényl-5dUrd.

1.2 - Préparation des organozinciques acétyléniques

L'alcyne $\underline{1}$ est lithié par le n-BuLi dans le THF, pendant 15 mn à une température comprise entre 0° et -78°C, suivant le réactif (voir Tableau 1). Puis au lithien $\underline{2}$ ainsi formé, on ajoute en quantité stoechiométrique, à la même température, le chlorure de zinc anhydre, dissous dans le THF. On laisse sous agitation pendant 30 à 45 mn.

1.3 - Réaction de couplage des divers organozinciques $\underline{3}^{a-j}$ avec l'iodo-5 dUrd silylée $\underline{4}$

L'iodo-5 dUrd silylée $\underline{4}$ (1 eq.) préparée selon / 31 / et le catalyseur au palladium ou au nickel, en solution dans le THF, sont ajoutés à l'organozincique $\underline{3}$ (2 eq.) à la température de formation de ce dernier. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 à 48 h, à température ambiante.

1.3.1 - Influence de la température de réaction

L'influence de la température est celle mesurée au moment de la lithiation de l'alcyne et de la formation de l'organozincique, puisque la réaction de couplage se fait en grande partie à la température ambiante.

Les résultats obtenus, en faisant varier la température de ces deux étapes, sont consignées dans le Tableau 1.

TABLEAU 1

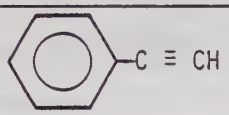
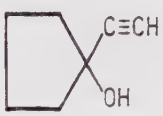
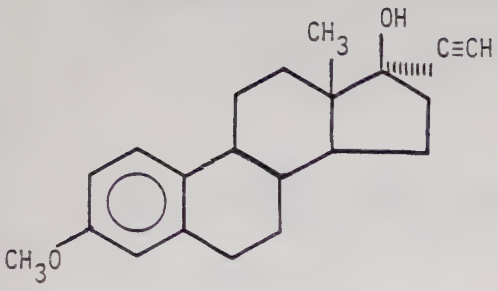
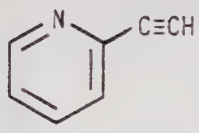
RC ≡ CH		Catalyseur (%)	θ réaction °C	Temps h	Rendement* en 5 (%)
$CH_3-(CH_2)_3-C \equiv CH$ Hexyne-1	1 a	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(5)	0	24	92
			0	17	85
			0	6	60
			0	48	90
 Phénylacétylène	1 b	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(5)	0	24	95
$Cl-(CH_2)_3-C \equiv CH$ Chloro-5 pentyne-1	1 c	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(10)	-45	24	75
			-45	48	75
$CN-(CH_2)_3-C \equiv CH$ Cyano-5 pentyne-1	1 d	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(10)	-45	24	35
			-45	48	37
			-78	24	30
$HC\equiv C-(CH_2)_2-C\equiv CH$ Hexadyne-1,5	1 e	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(10)	0	24	46
			0	48	49
 Ethynyl-1 cyclopentanol	1 f	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(10)	-45	24	100
$CH_3-(CH_2)_7-C\equiv CH$ Decyne-1	1 g	$PdCl_2(P\phi_3)_2$-(10)	0	24	30
			0	48	35

TABLEAU 1 (suite)

 Méthoxy-3 éthynyl-17 α oestradiol	$\underline{1}$ h	$PdCl_2(\phi CN)_2$-(10)	-45	24	51
			-45	48	50
 Ethynyl-2 pyridine	$\underline{1}$ i	$PdCl_2(P_3)_2$-(10)	-45	24	37
			-78	24	50
$H_2C{=}C(CH_3){-}C{\equiv}CH$ Méthyl-2 buten-1 yne-3	$\underline{1}$ j	$NiCl_2$(diphos) (10)	0	24	27
			-45	24	29
			-45	48	33

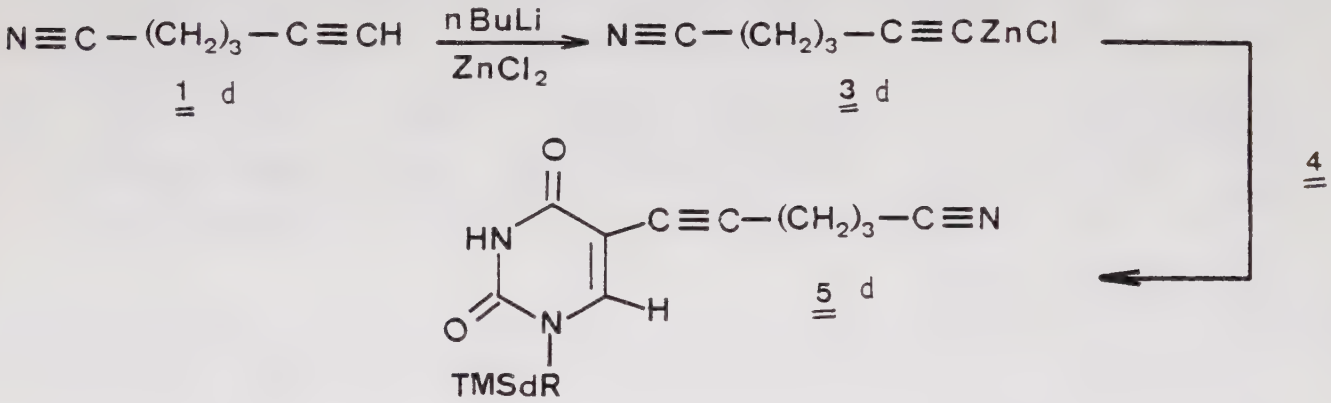
* Rendement calculé par RMN du proton, en mesurant les intensités respectives des protons H_6 de la iodo-5 dUrd silylée $\underline{4}$ et des nucléoside silylés $\underline{5}^{a-j}$.

On constate que la température optimale pour les alcynes non porteurs d'autres fonctions ($\underline{1}^{a,b,e,g}$) est de 0°, bien que les rendements soient variables (92 % pour l'hexyne-1, 35 % pour le decyne-1).

Pour les alcynes porteurs d'une seconde fonction, plus sensibles à l'action de n-BuLi, on doit opérer à des températures plus basses, de l'ordre de -45°C à -78°C.

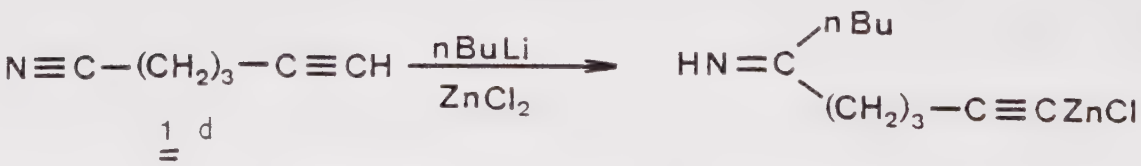
Dans le cas du cyano-5 pentyne-1, on obtient deux produits différents suivant que l'on opère à -45°C ou -78°C :

* à -78°C on a formation du produit attendu :

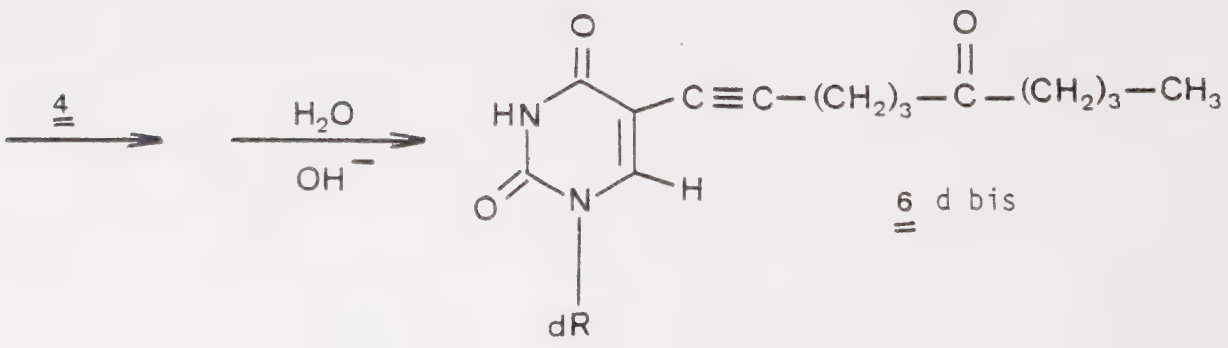


1 d — 3 d — 4 — 5 d

* à -45°C, nBuLi réagit à la fois sur le proton acétylénique et sur la fonction nitrile pour donner l'imine qui hydrolysée conduit à la cétone :



1 d



6 d bis

1.3.2 - Influence du temps de réaction

On constate, d'après les résultats rapportés dans le Tableau 1, que le temps de réaction, au-delà de 24 heures, est pratiquement sans influence sur le rendement final de la réaction.

1.3.3 - Influence du catalyseur

Dans le cas de l'Hexyne-1, 1 a, des essais systématiques ont été réalisés, mettant en jeu plusieurs catalyseurs au palladium ou au nickel (voir Tableau 2).

TABLEAU 2

Catalyseur (%)		Rendement* en 5 a (%)
$Pd(P\phi_3)_4$	(5)	80
$PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	92
$PdCl_2(\phi CN)_2$	(5)	85
$NiCl_2$(diphos)	(5)	45

* Rendement calculé par RMN du proton, en mesurant les intensités respectives des protons H_6 de la iodo-5 dUrd silylée 4 et de 5 a.

Il apparaît que les meilleurs résultats ont été obtenus avec le dichloro-di(triphénylphosphine)palladium.

Pour déterminer la quantité de catalyseur à utiliser, nous avons fait avec l'hexyne-1 1 a et le chloro-5 pentyne-1 1 c, des essais mettant en jeu des quantités différentes de $PdCl_2(P\phi_3)_4$ (voir Tableau 3).

TABLEAU 3

		% (mol.)	Rendement en $\underline{5}$ (%)
Hexyne-1	$\underline{1}$ a	2	80
		5	92
		7	92
		10	94
Chloro-5 pentyne-1	$\underline{1}$ c	2	50
		5	64
		10	75

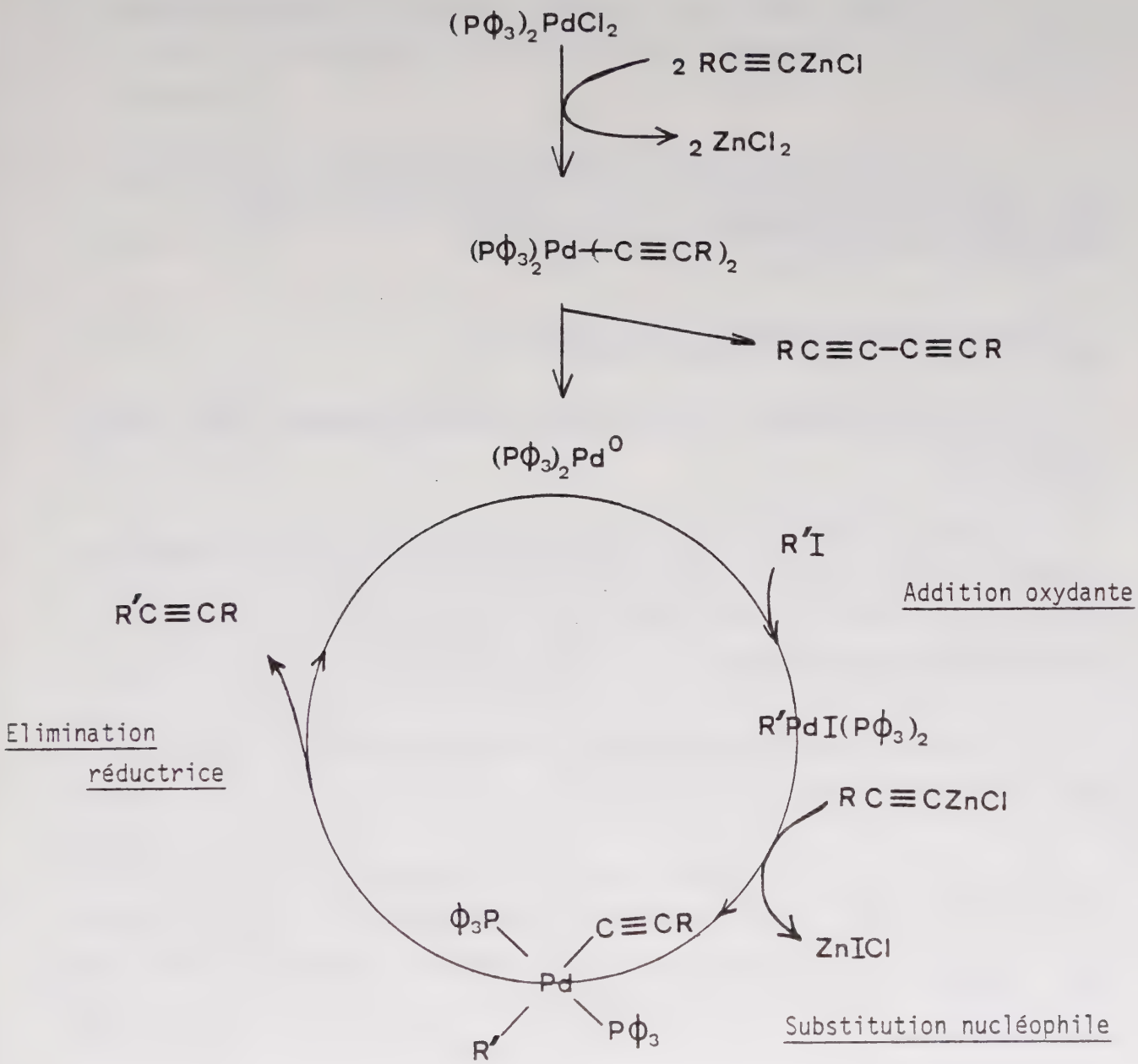
A la vue de ces résultats nous avons utilisé 5 % de $PdCl_2(P\phi_3)_2$ avec l'hexyne-1 $\underline{1}$ a et le phénylacétylène $\underline{1}$ b, et 10 % de $PdCl_2(P\phi_3)_2$, comme avec le chloro-5 pentyne-1 $\underline{1}$ c, dans les autres cas (sauf $\underline{1}$ h et $\underline{1}$ j).

Avec le mestranol $\underline{1}$ h et le méthyl-2 buten-1 yne-3 $\underline{1}$ j, $PdCl_2(P\phi_3)_2$ n'a pas présenté d'activité catalytique.

Avec le mestranol $\underline{1}$ h, la réaction de couplage s'effectue en présence de 10 % de $PdCl_2(\phi CN)_2$. On peut penser que le remplacement du ligand triphénylphosphine par le benzonitrile diminue l'encombrement stérique et permet le couplage avec l'organozincique très encombré du mestranol $\underline{3}$ h.

Dans le cas du méthyl-2 buten-1 yne-3 $\underline{1}$ j, on note l'absence de couplage en catalysant la réaction par $PdCl_2(P\phi_3)_2$ et la présence d'un précipité blanc de triphénylphosphine. On peut penser à un déplacement des ligands $P\phi_3$ par la double liaison du méthyl-2 buten-1 yne-3. En opérant avec $NiCl_2$ (diphos) on n'a pas de substitution du ligand "diphos" et le couplage avec $\underline{4}$ peut s'effectuer.

1.3.4 - Mécanisme catalytique / 30, 32-34 /



R : voir Tableau 1

R'I = 4

La première étape est probablement la réduction du catalyseur, le palladium passant de l'état d'oxydation II à l'état 0, après formation de dialcynyl-di(triphénylphosphine) palladium (II) et élimination réductrice d'un dialcyne / 32, 33 /.

La seconde étape est l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C-5 de 4, suivie de la substitution de l'halogène par le nucléphile $RC{\equiv}C^-$.

La dernière étape est une élimination réductrice du palladium avec formation du produit de couplage, l'alcynyl-5 dUrd silylée 5 et régénération de $Pd(P\phi_3)_2$ / 30, 32-34 /.

1.4 - Hydrolyse des alcynyl-5 dUrd silylées 5

L'hydrolyse des alcynyl-5 dUrd silylées 5 obtenues, s'est avérée très délicate.

Une hydrolyse par le mélange eau-méthanol (50-50) donne de très mauvais résultats (dans le cas de l'hexyne-1 1 a, rendement en 6 a avant purification : 26 %), du fait de l'acidité du milieu, résultant de la formation de HCl par décomposition du catalyseur.

De meilleurs résultats, qui n'ont toutefois pas été optimisés, sont obtenus par hydrolyse alcaline.

C'est avec les mélanges eau-TEA (4M) ou eau-pyridine (4M) que nous obtenons les meilleurs résultats (respectivement 50 % et 45 % de rendement en 6 a avant purification). Le mélange eau-TEA présente en outre l'avantage d'éliminer facilement le catalyseur qui reste en grande partie dans la phase organique.

Les faibles rendements de l'hydrolyse, constituent actuellement une certaine limitation de la méthode. Par manque de temps, l'optimisation de l'hydrolyse n'a pas été étudiée.

1.5 - Purification

Les nucléosides $\underline{6}^{a-j}$ ont été purifiés par chromatographie liquide moyenne pression, avec un appareil "MINIPREP" (pression moyenne de la colonne : 10 bars) sur une colonne de silice, type 60 H. L'éluant est un mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15).

1.6 - Rendements

Alcynes $\underline{1}$		Rendement* en $\underline{5}$ (%)	Rendement* en $\underline{6}$ (%) avant purif.	Rendement en $\underline{6}$ (%) isolé
Hexyne-1	$\underline{1}$ a	92	50	30
Phénylacétylène	$\underline{1}$ b	95	53	35
Chloro-5 pentyne-1	$\underline{1}$ c	75	45	30
Cyano-5 pentyne-1	$\underline{1}$ d	35 30	18 14	13 $\underline{6}$ d bis 10 $\underline{6}$ d
Hexadyne-1,5	$\underline{1}$ e	46	21	12
Ethynyl-1 cyclopentanol	$\underline{1}$ f	100	52	35
Decyne-1	$\underline{1}$ g	35	16	10
Méthoxy-3 éthynyl-17 α oestradiol	$\underline{1}$ h	51	30	18
Ethynyl-2 pyridine	$\underline{1}$ i	50	25	17
Méthyl-2 buten-1 yne-3	$\underline{1}$ j	33	18	10

* Rendement calculé par RMN du proton, en mesurant les intensités respectives des protons H_6 de $\underline{4}$ et $\underline{5}^{a-j}$ ou $\underline{6}^{a-j}$.

CONCLUSION

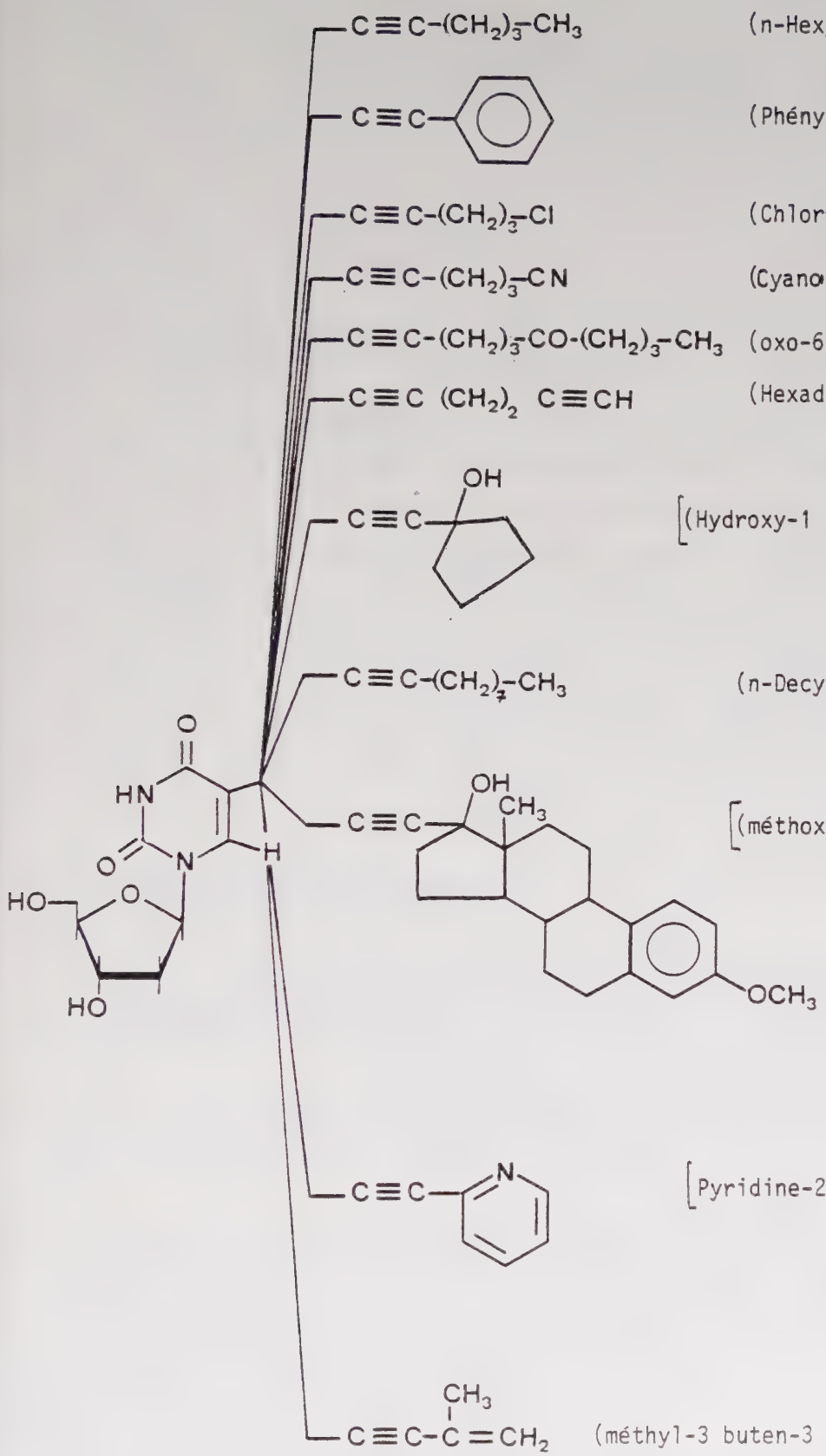
Les organozinciques d'acétyléniques variés ont été condensés, en présence de catalyseur, sur l'Iodo-5 dUrd silylée, ce qui constitue une méthode originale d'obtention d'alcynyl-5 dUrd, dont plusieurs ont été aussi obtenus pour la première fois.

La méthode semble générale, à l'exception des acétyléniques porteurs de groupements carboxylique, carbométhoxy ou carboéthoxy, qu'il n'a pas été possible de condenser sur l'iodo-5 dUrd silylée.

Les conditions expérimentales (influence du catalyseur, de la température, du temps de réaction) ont été étudiées, à l'exception des conditions de l'hydrolyse finale qui restent peu satisfaisantes et n'ont pas été optimisées.

Des études biologiques sont encore nécessaires pour connaître l'importance des nouveaux composés $\underline{6}^{c-j}$, qui ont été obtenus par cette méthode de synthèse, d'alcynyl-5 dUrd.

Alcynyl-5 dUrd obtenues



$C\equiv C-(CH_2)_3-CH_3$ (n-Hexynyl-1)-5 dUrd § a

$C\equiv C-$ (Phényléthynyl-2)-5 dUrd § b

$C\equiv C-(CH_2)_3-Cl$ (Chloro-5 pentynyl-1)-5 dUrd § c

$C\equiv C-(CH_2)_3-CN$ (Cyano-5 pentynyl-1)-5 dUrd § d

$C\equiv C-(CH_2)_3-CO-(CH_2)_3-CH_3$ (oxo-6 decynyl-1)-5 dUrd § d bis

$C\equiv C\ (CH_2)_2\ C\equiv CH$ (Hexadiynyl-1,5)-5 dUrd § e

$C\equiv C-$ [(Hydroxy-1 cyclopentyl)-2 éthynyl]-5 dUrd § f

$C\equiv C-(CH_2)_7-CH_3$ (n-Decynyl-1)-5 dUrd § g

$C\equiv C-$ [(méthoxy-3 oestradiol)-2 éthynyl]-5 dUrd § h

$C\equiv C-$ [Pyridine-2 éthynyl]-5 dUrd § i

$C\equiv C-C(CH_3)=CH_2$ (méthyl-3 buten-3 ynyl-1)-5 dUrd § j

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - Triméthylsilylation de l'iodo-5 dUrd / 31 /

Sous atmosphère d'azote (en boîte à gants), à 3,541 g (10 mM) d'iodo-5 dUrd 4, dissous dans 40 ml de pyridine anhydre, est ajouté un mélange de 15 ml d'HMDS et 7,5 ml de TMCS. On laisse sous agitation magnétique pendant 17 heures à température ambiante. On filtre ensuite en boîte à gants sur filtre "MILLIPORE" (téflon 5 µ). On évapore sous vide la solution jaune clair obtenue. On reprend deux fois dans du méthanol le résidu obtenu pour chasser le groupement TMS fixé partiellement en 4 sur la base. On évapore sous vide à nouveau et obtient l'iodo-5 dUrd disilylée sur le sucre et prête à l'emploi sans purification ultérieure.

2 - Dosage du n-Butyllithium

Nous avons utilisé la méthode de GILMAN et CARTLEDGE / 35 / qui est simple et suffisamment précise.

Le principe de la méthode est le dosage en retour de la lithine en présence de phénolphtaléine.

2 ml de la solution à doser sont hydrolysés et acidifiés par une quantité connue d'acide chlorhydrique 0,1 N. Après ajout de quelques gouttes de phénolphtaléine, la solution est dosée par de la soude. On détermine ainsi la quantité totale de lithine contenue dans 2 ml, après hydrolyse.

A 2 ml de solution à doser, on ajoute 2 ml de dibromo-1,2 éthane pour complexer le n-BuLi. Après hydrolyse on opère comme précédemment.

La différence entre les deux dosages, nous fournit la quantité de n-BuLi présente dans 2 ml de solution.

3 - (n-Hexynyl-1)-5 dUrd (6 a)

A 164 mg (2 mM) d'Hexyne-1 1 a dissous dans 5 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte, à 0°C, 2 mM de n-BuLi (solution à 1,5 M dans l'hexane). On laisse sous agitation pendant 15 mn.

Au lithien 2 a ainsi formé on ajoute 275 mg (2 mM) de chlorure de zinc anhydre dissous dans 6 ml de THF anhydre. L'organozincique est agité pendant 40 mn, toujours à 0°C.

A l'organozincique 3 a, on ajoute 500 mg (1 mM) d'iodo-5 dUrd disilylée 4 et 35 mg (0,05 mM) de $PdCl_2(P\phi_3)_2$ dissous dans 5 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 24 heures, en laissant la température remonter jusqu'à température ambiante.

La solution obtenue est alors diluée dans 20 ml d'éther et lavée 2 fois par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase éthérée est évaporée sous vide puis hydrolysée, à température ambiante, par 50 ml d'une solution eau-TEA (4 M), pendant une nuit.

Après hydrolyse, on recueille la phase aqueuse qu'on porte à sec et qui est ensuite purifiée sur un chromatographe préparatif en phase liquide "MINIPREP LC" (Jobin-Yvon), équipé d'un détecteur UV "DUAL PATH MONITOR UV-2" (Pharmacia Fine Chemicals). On utilise une colonne de silice MERCK "type Si 60 H" et le mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15) comme éluant.

On obtient après purification 92 mg de 6 a, soit un rendement de 30 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,10 (s,1H,H_6) ; 6,12 (t,1H,H'_1) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,10(t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ; 3,78 (m,1H,H'_4) ; 3,47 (m,2H,H'_5) ; 2,35 (t,2H,-C≡C-CH_2-) ; 2,10 (m,2H,H'_2) ; 1,60-1 (m,4H,-CH_2-CH_2-CH_3) ; 0,78 (t,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,0 (C_4) ; 149,7 (C_2) ; 142,8 (C_6) ; 99,3 (C_5) ; 93,5 (-C≡C-$(CH_2)_3$-) ; 87,7 (C'_4) ; 84,9 (C'_1) ; 73,0 (-C≡C-$(CH_2)_3$)- ; 70,4 (C'_3) ; 61,2 (C'_5) ; 40,3 (C'_2) ; 30,4 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3) : 21,5 (-CH_2-CH_3) ; 18,7 (-C≡C-CH_2) ; 13,6 (CH_3).

Spectre de masse :

m/e = 308 $[M]^+$
m/e = 192 $[B]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U V : λmax (MeOH) : 291,5 nm (ε_1 10600) ; 229 nm (ε_2 10500)

Spectre I.R. : ν C≡C : 2230 cm^{-1}

Analyse élémentaire	C %	H %	N %
Th.$C_{15}H_{20}N_2O_5$	58,43	6,54	9,09
Exp.	58,71	6,35	8,73

4 - (Phényléthynyl-2)-5 dUrd 6 b

On opère, comme précédemment pour 6 a, à partir de 204 mg (2 mM) de phénylacétylène (1 b).

Après purification on recueille 115 mg de 6 b, soit un rendement de 35 %.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,39 (s,1H,H_6) ; 7,50 (s, 5H,aromatiques) ; 6,15 (t,1H,H'_1) ; 5,28 (d,1H,3'OH) ; 5,19 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ; 3,81 (m,1H,H'_4) ; 3,49 (m,2H,H'_5) ; 2,14 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 161,5 (C_4) ; 149,5 (C_2) ; 143,9 (C_6) ; 131,2-128,8-122,5 (aromatiques) ; 98,3 (C_5) ; 91,9 (-C≡C-Ar) ; 87,7 (C'_4) ; 85,0 (C'_1) ; 82,5 (-C≡C-Ar) ; 70,1 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,3 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 212 $[B]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2210 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) 307 nm (18427)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th.$C_{17}H_{16}N_2O_5$	62,19	4,91	8,53
Exp.	61,13	4,35	7,80

5 - (Chloro-5 pentynyl-1)-5 dUrd 6 c

Partant de 205 mg de chloro-5 pentyne-1 1 c (2 mM), on opère comme précédemment à -45°C au lieu de 0°C. On utilise 70 mg de $PdCl_2(P_3)_2$ soit 10 %, au lieu de 5 % pour 6 a et 6 b.

Après purification on obtient 99 mg de 6 c, soit un rendement de 30 %.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérieé)

δ (ppm) : 8,20 (s,1H,H_6) ; 6,12 (t,1H,H'_1) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,10 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ; 3,78 (m,3H,H'_4+-CH_2Cl) ; 3,47 (m,2H,H'_5) ; 2,20-1,70 (m,6H,H'_2+ -CH_2-CH_2-).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 161,9 (C_4) ; 149,5 (C_2) ; 143,0 (C_6) ; 98,8 (C_5) ; 91,6 (-C≡C-CH_2-) ; 87,7 (C'_4) ; 84,8 (C'_1) ; 73,7 (-C≡C-CH_2-) ; 70,2 (C'_3) ; 61,1 (C'_5) ; 44,2 (-CH_2-Cl) ; 40,2 (C'_2) ; 31,1 (-CH_2-CH_2Cl) ; 16,5 (-C≡C-CH_2).

Spectre de masse : m/e = 330-328 $[M]^+$
m/e = 214-212 $[B]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2235 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 292 nm (ε_1 11124) ; 229 nm (ε_2 11059)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th.$C_{14}H_{17}N_2O_5Cl$	51,18	5,21	8,52
Exp.	50,86	5,30	8,37

6 - (Cyano-5 pentynyl-1)-5 dUrd 6 d

On opère comme dans le cas de 6 c, avec 186 mg de cyano-5 pentyne-1 1 d (2 mM) et à -78°C.

Après purification, on obtient 32 mg de produit 6 d, soit un rendement de 10 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutéré)

δ (ppm) : 8,17 (s,1H,H_6) ; 6,12 (t,1H,H'_1) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,10 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ; 3,78 (m,1H,H'_4) ; 3,47 (m,2H,H'_5) ; 2,52 (m,4H, -CH_2-CH_2-) ; 2,10 (m,2H,H'_2) ; 1,75 (m,2H, -CH_2-CN).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

(ppm) : 161,9 (C_4) ; 149,5 (C_2) ; 143,1 (C_6) ; 120,2 (C≡N) ; 98,7 (C_5) ; 91,3 (-C≡C-CH_2-) ; 87,6 (C'_4) ; 84,8 (C'_1) ; 70,1 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,2 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 203 $[B]^+$
m/e = 149 $[B-CH_2CH_2CN]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 290 m (ε_1 9471) ; 228 nm (ε_2 10149)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th.$C_{15}H_{17}N_3O_5$	56,42	5,37	25,05
Exp.	55,65	5,56	23,94

7 - (Oxo-6 decynyl-1)-5 dUrd 6 d bis

On opère comme dans le cas précédent avec 186 mg (2mM) de cyano-5 pentyne-1 1 d, mais à -45°C.

Après purification on obtient 50 mg de 6 d bis, soit un rendement de 13 %.

Spectre RMN ^1H (Méthanol deutéré)

δ (ppm) : 8,10 (s,1H,H_6) ; 6,15 (t,1H,H'_1) ; 4,30 (m,1H,H'_3) ; 3,80 (m,1H,H'_4) ; 3,60 (m,2H,H'_5) ; 2,7-0,8 (m,17H,H'_2+ -(CH_2)$_3$-CO-(CH_2)$_3$-CH_3)

Spectre RMN ^{13}C (Réf. CD_3OD à 40 ppm)

δ (ppm) : 163,8 (C_4) ; 150,3 (C_2) ; 143,5 (C_6) ; 100,1 (-C≡C-CH_2-) ; 93,7 (C_5) ; 88,1 (C'_4) ; 86,0 (C'_1) ; 72,5 (-C≡C-CH_2-) ; 71,0 (C'_3) ; 61,6 (C'_5) ; 40,5 (C'_2) ; 18,6 (-C≡C-CH_2) ; 13,2 (CH_3).

Spectre de masse : m/e = 262 $[B]^+$

m/e = 205 $[B\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3]^+$

m/e = 163 $[B\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2240 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) 292 nm (ε_1 7770) ; 228 nm (ε_2 10404)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th.$C_{19}H_{26}N_2O_6$	60,30	6,93	7,40
Exp.	59,94	6,73	7,52

8 - (Hexadiynyl-1,5)-5 dUrd 6 e

On opère comme précédemment avec 156 mg (2 mM) d'Hexadiyne-1,5 1 e à 0°C et 2 mM de n-BuLi.

Après purification, on obtient 37 mg de 6 e, soit un rendement de 12 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,13 (s,1H,H_6) ; 6,12 (t,1H,H'_1) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,10 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ; 3,78 (m,1H,H'_4) ; 3,47 (m,2H,H'_5) ; 2,77-2,37 (m,5H,$\underline{CH_2}\text{-}\underline{CH_2}\text{-}C\equiv\underline{CH}$) ; 2,08 (m,2H,$H'_2$).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 161,8 (C_4) ; 149,6 (C_2) ; 143,2 (C_6) ; 98,8 (C_5) ; 91,3 ($-C\equiv\underline{C}\text{-}CH_2-$) ; 87,6 ($C'_4$) ; 84,8 ($C'_1$) ; 83,2 ($-\underline{C}\equiv C\text{-}CH_2$) ; 72,1 ($-C\equiv\underline{C}H$) ; 70,3 ($C'_3$) ; 61,1 ($C'_5$) ; 40,2 ($C'_2$) ; 18,9-18 ($-\underline{CH_2}\text{-}\underline{CH_2}-$).

Spectre de masse : m/e = 188 $[B]^+$
m/e = 149 $[B\text{-}CH_2\text{-}C\ CH]^+$
m/e = 121 $[B\text{-}C\equiv C\text{-}(CH_2)_2\text{-}C\equiv CH]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : ν (Csp_1-H) : 3260 cm^{-1}
ν C≡C : 2230 cm^{-1}

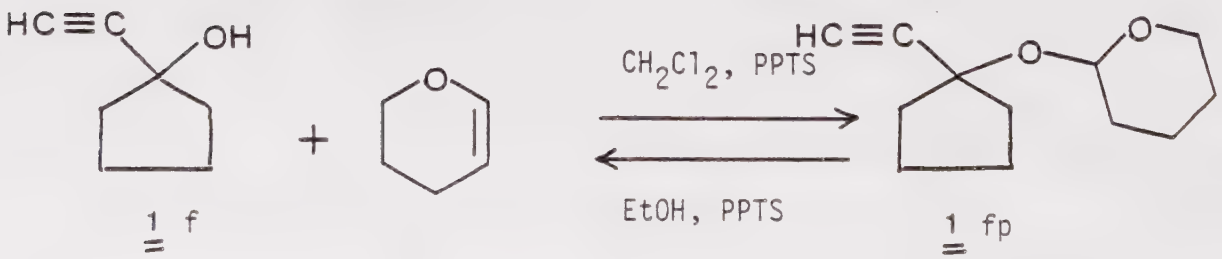
Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 291 nm (ε_1 11275) : 228,5 nm (ε_2 11275)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Th.$C_{15}H_{16}N_2O_5$	59,20	5,30	9,21	26,29
Exp.	58,15	5,37	8,78	25,25

9 - [(Hydroxy-1 cyclopentyl)-2 éthynyl] -5 dUrd $\underline{6}$ f

Nous avons opéré à -45°C à partir de 2 mM d'éthynylcyclopentanol $\underline{1}$ f après avoir protégé la fonction alcool par tétrahydropyranylation / 36 /.

La tétrahydropyranylation est une méthode, douce et efficace, de protection des alcools avec d'excellents rendements (en général supérieurs à 95 %).



$\underline{1}$ f $\underline{1}$ fp

550 mg (5 mM) d'alcool $\underline{1}$ f, 840 mg de dihydropyrane (10 mM) et 250 mg (1 mM) de paratoluène sulfonate de pyridium (PPTS) sont mis en

solution dans 40 ml de dichlorométhane anhydre. On laisse sous agitation pendant 17 heures à température ambiante.

On ajoute ensuite de l'éther dans la solution et on lave une fois la phase organique avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (pour éliminer le PPTS).

Après séchage et évaporation de la phase organique, on obtient 920 mg d'alcool protégé 1 fp. soit un rendement voisin de 95 %. On l'utilise sans purification préalable.

Après hydrolyses et purification, on obtient 118 mg de produit 6 f, soit un rendement de 35 %.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,20 (s,1H,H_6) ; 6,12 (t,1H,H'_1) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,10 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ; 3,80 (m,1H,H'_4) ; 3,48 (m,2H,H'_5) ; 2,48-1,28 (m,10H, cycle + H'_2 à 2,12).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 161,4 (C_4) ; 149,5 (C_2) ; 143,2 (C_6) ; 98,7 (C_5) ; 87,7 (C'_4) ; 84,9 (C'_1) ; 80,1 (-C≡C-cycle) ; 70,1 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,3 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 318 $\left[M-H_2O\right]^+$
m/e = 202 $\left[B-H_2O\right]^+$
m/e = 117 $\left[dR\right]^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2200 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 300,5 nm (ε 8984)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Th. $C_{16}H_{20}N_2O_6$	57,13	5,99	8,33	28,54
Exp.	56,89	5,98	8,44	28,39

10 - (n-Decynyl-1)-5 dUrd 6 g

On opère comme pour 6 a, à 0°C partir de 278 mg (2 mM) de decyne-1 1 g et avec 70 mg (10 %) de $PdCl_2(P\phi_3)_2$. On agite pendant 48 heures.

Après purification, on obtient 36 mg de 6 g, soit un rendement de 10 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérie)

δ (ppm) : 8,10 (s,1H,1_H) ; 6,12 (t,1H,H'$_1$) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,10 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'$_3$) ; 3,78 (m,1H,H'$_4$) ; 3,48 (m,2h,H'$_5$) ; 2,58-1,88 (m,16H,$(CH_2)_7$ + H'$_2$(2,08)) ; 1,68 (t,3H,CH_3).

Spectre de masse : m/e = 364 M^+
m/e = 248 B^+
m/e = 117 dR^+

Spectre U.V. : λ max (MeOH) 293 nm (ε_1 11198) ; 230 nm (ε_2 10970)

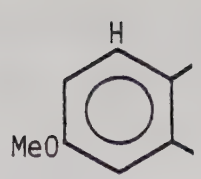
Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Th. $C_{19}H_{28}N_2O_5$	62,62	7,74	7,69	21,95
Exp.	62,07	7,59	7,49	21,77

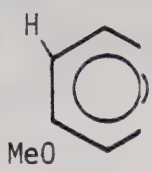
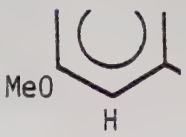
11 - [(Méthoxy-3 oestradiol)-2 éthynyl]-5 dUrd 6 h

On opère à -45°C, à partir de 790 mg (2 mM) de mestranol 1 h protégé par tétrahydropyranylation (cf. synthèse de 6 f) et en utilisant 39 mg (10 %) de $PdCl_2(\phi CN)_2$.

Après purification, on obtient 96 mg de produit 6 h, soit un rendement de 18 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,10 (s,1H, H_6) ; 7,15 (d,1H, ) ;

6,60 (d,1H, ) ; 6,55 (s,1H, ) ;

5,22 (d,1H,3'OH) ; 5,06 (t,1H,5'OH) ; 4,23 (m,1H,H'_3) ;
3,78 (m,1H,H'_4) ; 3,47 (m,2H,H'_5) ; 3,40 (S,3H, $-OCH_3$) ;
3-1,2 (m,17H, H cycles + H'_2 à 2,08) ; 0,88 (s,3H,CH_3).

Spectre de masse : m/e = 402 $\left[B-H_2O\right]^+$
m/e = 285 [méthoxy-3 oestradiol] $^+$
m/e = 228 [dUrd] $^+$
m/e = 117 [dR] $^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2320 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 287 nm (ε_1 13130) ; 224,5 nm (ε_2 17845)

Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Th. $C_{30}H_{36}N_2O_7$	67,14	6,76	5,22	20,87
Exp.	66,03	6,37	5,05	21,66

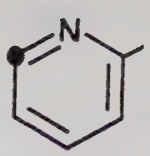
12 - (Pyridine-2 éthynyl)-5 dUrd 6 i

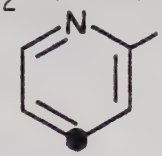
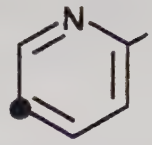
On opère à -78°C à partir de 206 mg (2 mM) d'éthynyl-2 pyridine 1 i. Après purification, on obtient 56 mg de produit 6 i, soit un rendement de 17 %.

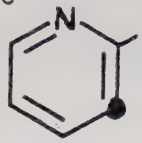
Spectre RMN ^1H (Méthanol deutérié)

δ (ppm) : 8,35 (s,1H,H_6) ; 8-6,9 (m,4H, H pyridine) ;
6,15 (t,1H,H'_1) ; 4,25 (m,1H,H'_3) ; 3,75 (m,1H,H'_4) ;
3,50 (m,2H,H'_5) ; 2,15 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 161,7 (C_4) ; 149,4 (C_2) ; 145,6 () ;

143,7 (C_6) ; 136,8 () ; 126,7 () ;

123,3 () ; 97,1 (C_5) ; 91,1 (-C≡C-cycle pyrid) ;

87,6 (C'_4) ; 84,8 (C'_1) ; 81,9 (-C≡C-pyridine) ;
70,2 (C'_3) ; 61,1 (C'_5) ; 40,2 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 213 $[B]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2220 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) ; 312,5 nm (ε 26017)

Analyse élémentaire :

	C %	H %	N %	O %
Th. $C_{16}H_{15}N_3O_5$	58,35	4,59	12,76	24,29
Exp.	57,11	4,45	11,56	25,21

13 - (Méthyl-3 buten-3 ynyl-1)-5 dUrd 6 j

Nous avons opérer à -45°C à partir de 132 mg (2 mM) de méthyl-2 buten-1 yne-3 1 j, avec 53 mg (10 %) de $NiCl_2$ ($\Phi_2P-CH_2-CH_2-P\Phi_2$). On laisse sous agitation pendant 48 heures.

Après purification, on obtient 30 mg de 6 j, soit un rendement de 10 %.

Spectre RMN ^1H (Méthanol deutérié)

δ (ppm) : 8,20 (s,1H,H_6) ; 6,12 t,1H,H'_1) ; 5,30 (m,2H, C=CH_2) ;
4,25 (m,1H,H'_3) ; 3,77 (m,1H,H'_4) ; 3,48 (m,2H,H'_5) ;
2,10 (m,2H,H'_2) ; 1,75 (s,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. CD_3OD à 40 ppm)

δ (ppm) : 164,3 (C_4) ; 151,6 (C_2) ; 145,6 (C_6) ; 128,3 ($-\underline{C}=CH_2$) ; 124,1 ($C=\underline{C}H_2$) ; 99,3 ($-C\equiv\underline{C}-C=$) ; 91,0 (C_5) ; 89,5 (C'_4) ; 86,7 ($-\underline{C}\equiv C-\underline{C}=$) ; 86,6 ($C'_1$) ; 71,6 ($C'_3$) ; 62,4 ($C'_5$) ; 40,4 ($C'_2$) ; 27,7 ($-\underline{C}H_3$).

Spectre de masse : m/e = 176 $[B]^+$
m/e = 149 $[B-C_2H_3]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : ν C≡C : 2200 cm^{-1}

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 298,5 nm (ε 10022)

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Th. $C_{14}H_{16}N_2O_5$	57,53	5,52	9,59	27,37
Exp.	56,72	5,19	9,33	28,46

CHAPITRE II

Etude conformationnelle des alcynyl-5 désoxy-2 uridones $\underline{6}^{a-j}$

INTRODUCTION

Parmi les désoxyribonucléosides pyrimidiniques, quelques composés simples ont été étudiés au niveau de leur conformation en solution :

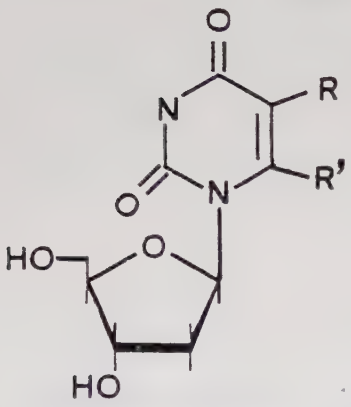
dUrd / 38, 39 / , bromo-5 dUrd / 40 /, Ethyl-5 dUrd / 41 /.

Que se passe-t-il avec un groupe encombrant en C-5 ? Les modes d'action de ces nucléosides font appel aux enzymes, or ces dernières sont sensibles aux conformations des molécules en solution. Aussi nous a-t-il paru intéressant d'étudier l'influence des substituants en position 5, sur les conformations respectives de la liaison glycosidique et du cycle désoxyribose, en solution. Cette étude a été réalisée dans le DMSO pour des raisons de solubilité, cependant on sait / 42 / que les conformations des nucléosides varient très peu en solution dans l'eau ou dans le DMSO.

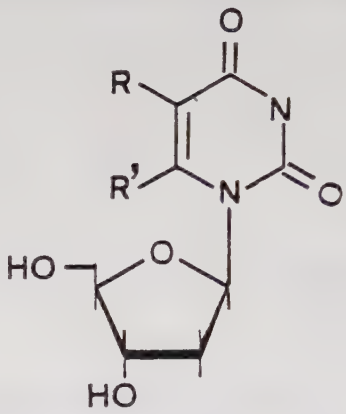
Pour cette étude, nous avons utilisé les renseignements donnés par la RMN du proton et du carbone 13 (déplacements chimiques, constantes de couplage longue distance).

2.1 - Conformation de la liaison glycosidique

Généralement les dérivés, substitués en C-5 de la dUrd, adoptent une conformation ANTI / 40, 41 / en solution, alors que les dérivés substitués en C-6 adoptent une conformation SYN (exemple la méthyl-6 dUrd / 42 /).



SYN



ANTI

De nombreuses méthodes de RMN indiquent qualitativement la conformation de la liaison glycosidique. Elles supposent qu'il n'y a pas de libre rotation autour de la liaison glycosidique, ce qui est généralement le cas pour des raisons stériques.

2.1.1 - Déplacements chimiques en RMN du proton

Dans la conformation syn, le groupement CO en position 2 de la base pyrimidinique se projette au-dessus du cycle désoxyribose. L'anisotropie magnétique du carbonyle provoque des variations significatives du déplacement chimique pour les protons H'_2, H'_3 et H'_4 respectivement de 0,5 ppm ; 0,15 ppm et -0,15 ppm / 42-44 /.

Au contraire, les nucléosides pyrimidiniques substitués de type ANTI ont des déplacements chimiques du proton identiques à ceux des composés non substitués.

Nous avons comparé les déplacements chimiques du proton de nos composés $\underline{6}^{a-h}$ à ceux de la dUrd, dans les mêmes conditions.

Les résultats montrent que les différences entre ces déplacements chimiques sont nulles (voir Tableau 1).

Les composés étudiés adoptent donc une conformation préférentiellement ANTI autour de la liaison glycosidique.

TABLEAU 1

Déplacements chimiques du proton à 100 MHz
Réf. DMSO à 2,5 ppm

Composés	H'_1	H'_2	H'_3	H'_4	H_6	3'OH	5'OH
$\underline{1}$ a	6,12	2,10	4,23	3,78	8,10	5,25	5,10
$\underline{1}$ b	6,15	2,14	4,23	3,81	8,39	5,28	5,19
$\underline{1}$ c	6,12	2,10	4,23	3,78	8,20	5,25	5,10
$\underline{1}$ d	6,12	2,10	4,23	3,78	8,17	5,25	5,10
$\underline{1}$ e	6,12	2,08	4,23	3,78	8,13	5,25	5,10
$\underline{1}$ f	6,12	2,12	4,23	3,80	8,20	5,25	5,10
$\underline{1}$ h	6,10	2,08	4,23	3,78	8,10	5,22	5,06
Moyenne	6,12±0,03	2,10±0,04	4,23±0,00	3,79±0,02		5,25	5,10
dUrD	6,15	2,08	4,23	3,78	7,89	5,25	5,00
$\Delta\delta$	0,03	0,02	0,00	0,01		0,00	0,10

2.1.2 - Déplacements chimiques en RMN du carbone 13

Pour une conformation SYN, les variations de déplacements chimiques par rapport aux désoxyribonucléosides non substitués, sont caractéristiques

pour les carbones C'_1 (3,4 ppm), C'_2 (4,9 ppm), C'_3 (1,6 ppm), C'_4 (1,8 ppm) et C'_5 (2,2 ppm). Ces déblindages peuvent s'expliquer par une polarisation des liaisons C-H, due à l'effet du champ électrique local du groupement oxo (en 2) de la base qui se situe au dessus du cycle désoxyribose dans la conformation SYN / 42 /.

Le Tableau 2 montre que les déplacements chimiques de la dUrd et des composés $\underline{6}^{a-f}$ sont identiques.

Ces résultats confirment que les molécules étudiées adoptent préférentiellement la conformation ANTI, en solution dans le DMSO.

TABLEAU 2

Déplacements chimiques en RMN ^{13}C à 20 MHz

Réf. DMSO à 39,6 ppm

Composés	C'_1	C'_2	C'_3	C'_4	C'_5	C_2	C_4	C_5	C_6
$\underline{1}$ a	84,9	40,3	70,4	87,7	61,2	149,7	162,0	99,3	142,8
$\underline{1}$ b	85,0	40,3	70,1	87,7	61,0	149,5	161,5	98,3	143,9
$\underline{1}$ c	84,8	40,2	70,2	87,7	61,1	149,5	161,9	98,8	143,0
$\underline{1}$ d	84,8	40,2	70,1	87,6	61,0	149,5	161,9	98,7	143,1
$\underline{1}$ e	84,8	40,2	70,3	87,6	61,1	149,6	161,8	98,8	143,2
$\underline{1}$ f	84,9	40,3	70,1	87,7	61,0	149,5	161,4	98,7	143,2
Moyenne	84,8 $\pm$0,2	40,2 $\pm$0,1	70,2 $\pm$0,2	87,7 $\pm$0,1	61,1 $\pm$0,1	149,6 $\pm$0,1	161,7 $\pm$0,1	98,8 $\pm$0,5	143,2 $\pm$0,4
dUrd	84,9	40,6	70,1	87,5	61,6	151,3	163,6	102,2	141,1
$\Delta\delta$	0,1	0,4	0,1	0,2	0,5				

2.1.3 - Constantes de couplage vicinales $^3J_{C_2H'_1}$ et $^3J_{C_6H'_1}$

LEMIEUX a étudié les relations entre les constantes de couplage $^3J_{C_2H'_1}$ et la conformation de la liaison glycosidique de ribonucléosides pyrimidiniques / 45-47 /, dérivés de l'uridine. L'auteur a démontré que cette constante $^3J_{C_2H'_1}$ obéit à une relation de type KARPLUS :

$$^3J_{C_2H'_1} = 6,7 \cos^2 \chi - 1,3 \cos \chi$$

χ étant l'angle dièdre, défini par les atomes O(4') - C(1') - N(1) - C(2).

Le Tableau 3 donne les valeurs des constantes de couplage $^3J_{C_2H'_1}$ et $^3J_{C_6H'_1}$ pour la dUrd et les composés $\underline{6}^{a-f}$, en solution dans le DMSO.

TABLEAU 3

Constantes de couplage vicinales

Composés	$^3J_{C_6H'_1}$	$^3J_{C_2H'_1}$	$\Delta\delta = {}^3J_{C_6H'_1} - {}^3J_{C_2H'_1}$
$\underline{6}$ a	3,1	2,0	1,1
$\underline{6}$ b	3,1	2,1	1,0
$\underline{6}$ c	3,1	1,9	1,2
$\underline{6}$ e	2,9	2,0	0,9
$\underline{6}$ f	3,1	2,2	0,9
dUrd	2,9	1,2	1,7

Le diagramme donné par LEMIEUX / 47 / indique différentes valeurs d'angle dièdre χ, possibles pour une valeur donnée de $^3J_{C_2H'_1}$.

Cette ambiguité a été levée par DAVIES / 48 / qui a démontré que la constante de couplage $^3J_{C_6H'_1}$ suit la même relation de type KARPLUS que $^3J_{C_2H'_1}$.

La mesure des deux constantes $^3J_{C_2H'_1}$ et $^3J_{C_6H'_1}$ permet de choisir sans ambiguité la conformation SYN ou ANTI de la molécule étudiée.

En particulier, la conformation ANTI est caractérisée par $^3J_{C_6H'_1} > {}^3J_{C_2H'_1}$, ce qui est le cas des molécules que nous avons étudiées (voir Tableau 3) / 48 /.

On note toutefois une légère différence de conformation autour de la liaison glycosidique par rapport à la dUrd.

En utilisant l'équation $^3J_{C_2H'_1} = 6{,}7 \cos^2 \chi - 1{,}3 \cos \chi$, pour les composés $\underline{6}^{a-f}$, l'angle glycosidique serait voisin de 110°, tandis qu'il serait voisin de 120° pour la dUrd.

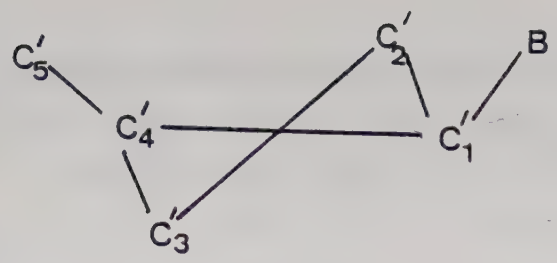
2.1.4 - Conclusion

Les différentes méthodes utilisées (déplacements chimiques du proton et du ^{13}C, constantes de couplage $^3J_{C_2H'_1}$ et $^3J_{C_6H'_1}$) donnent des résultats concordants, qui démontrent la conformation présentiellement ANTI, autour de la liaison glycosidique, pour les désoxyribonucléosides pyrimidiniques étudiés $\underline{6}^{a-j}$.

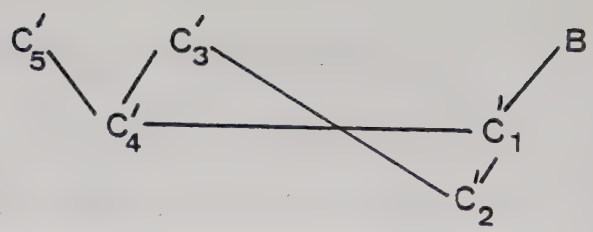
L'angle χ caractérisant cette conformation serait le même pour toutes ces molécules et serait très peu différents (environ 10°) de l'angle χ mesuré pour la dUrd dans des conditions semblables.

2.2 - Conformation du cycle désoxyribose

Les cycles ribose et désoxyribose sont susceptibles d'adopter différentes conformations, qui peuvent être regroupées en deux types N et S.



Conformère S

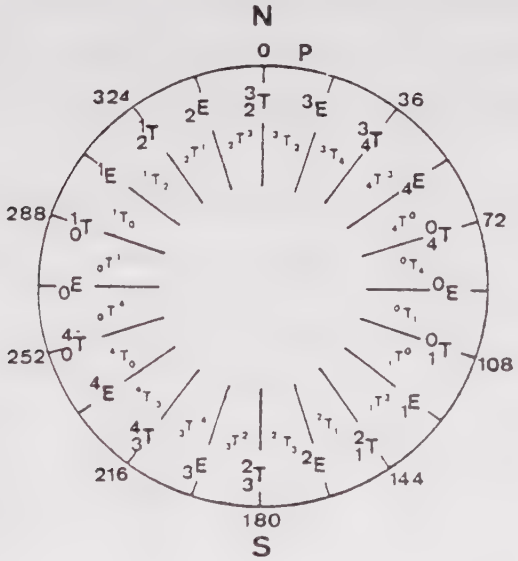


Conformère N

En solution les deux conformères sont en équilibre N ⇄ S.

Récemment, ALTONA et SUNDARALINGAM / 49, 50 / ont développé l'analyse pseudorotationnelle des cycles riboses et désoxyriboses. Elle permet de décrire chaque conformation de façon unique par deux paramètres pseudorotationnels : P (l'angle de phase) et τ_m (le degré de "plissement").

Le diagramme suivant montre la relation entre l'angle de phase P (0 - 360°) et les conformations E (enveloppe) et T (Twist) / 49 /.



La méthode fournit le pourcentage des deux conformères N et S (^{N}X et ^{S}X) en équilibre en solution et les angles P correspondant à chacun des conformères (^{N}P, ^{S}P).

Une condition nécessaire pour l'application de cette méthode, est que les valeurs de $J_{2'3'}$ et de $J_{1'2'} + J_{3'4'}$ soient constantes dans une même série de molécules. Dans notre cas, cette condition est remplie puisque nous avons pour 8 molécules (voir Tableau 4) :

$$J_{2'3'} = 4,44 \text{ Hz} \pm 0,15 \text{ Hz}$$

$$J_{1'2'} + J_{3'4'} = 9,30 \text{ Hz} \pm 0,2 \text{ Hz}$$

TABLEAU 4

Constantes de couplage

	$J_{1'2'}$	$J_{2'3'}$	$J_{3'4'}$	$J_{1'2'}$ $+J_{3'4'}$	$J_{2'3'}$ -0,3 Hz	$J_{1'2'}$ $+J_{3'4'}$ -0,3 Hz	$J_{3'OH}$	$J_{5'OH}$
1 a	6,50	4,40	2,75	9,25	4,10	8,95	4,10	4,80
1 b	6,40	4,60	3,00	9,40	4,30	9,10	4,25	5,00
1 c	6,55	4,45	2,75	9,30	4,15	9,00	4,40	5,00
1 d	6,50	4,50	2,75	9,25	4,20	8,95	4,40	5,00
1 e	6,50	4,50	2,75	9,25	4,20	8,95	4,00	5,00
1 f	6,50	4,25	2,75	9,25	3,95	8,95	4,00	5,00
1 g	6,42	4,30	2,75	9,17	4,00	8,87	4,25	5,00
1 h	6,37	4,50	2,75	9,12	4,20	8,82		
Moyenne	6,46 $\pm$0,1	4,44 $\pm$0,15	2,78 $\pm$0,2	9,30 $\pm$0,2	4,14 $\pm$0,2	9,00 $\pm$0,2	4,20 $\pm$0,2	4,90 $\pm$0,2
dUrd	6,75	4,50	2,75	9,50	4,20	9,20	4,25	5,00

Les paramètres pseudorotationnels ont été déterminés par une méthode graphique / 54 / développée par GUSCHLBAUER et utilisant l'équation

de KARPLUS reliant les constantes de couplage $J_{HH'}$ aux angles de torsion $\theta_{HH'}$:

$$J_{HH'} = 10,2 \cos^2 \theta_{HH'} - 0,8 \cos \theta_{HH'}$$

L'étude théorique de ALTONA-SUNDARALINGAM s'applique aux cycles riboses.

Il a été démontré / 49-51 / que la méthode pouvait s'appliquer aux cycles désoxyriboses en soustrayant une valeur de 0,3 Hz à $J_{1'2'}$ et $J_{2'3'}$ pour tenir compte de la variation d'électronégativité en C'_2 résultant du remplacement du groupement OH par un hydrogène plus électropositif. En solution dans l'eau, une valeur de 1,1 Hz a été déterminée expérimentalement / 51, 52 /.

En nous basant sur les résultats obtenus lors de l'étude de la cytidine dans l'eau et dans le DMSO / 53 / et sur notre propre étude de la désoxyuridine en solution dans le DMSO, nous avons adopté dans ce travail pour la correction de $J_{1'2'}$ et $J_{2'3'}$ une valeur de 0,3 Hz.

Les résultats obtenus, consignés dans le Tableau 5, montrent que les conformations du cycle désoxyribose sont voisines, en solution dans le DMSO, pour dUrd et les désoxyribonucléosides pyrimidiniques étudiés.

TABLEAU 5

	τ_m	$S_{P_{1'2'}}$	$N_{P_{1'2'}}$	$N_{J_{3'4'}} = S_{J_{1'2'}}$	$S_{J_{3'4'}} = N_{J_{1'2'}}$	S_X	$K_{eq} = \frac{J_{1'2'}}{J_{3'4'}}$
Moyenne	49,5	198	18	8,3 Hz	0,1 Hz	0,67	2,24
dUrd	48	189	9	8,9 Hz	0,2 Hz	0,70	2,34

(K_{eq} : constante d'équilibre de $N \rightleftarrows S$).

Le conformère S (C'_2 endo - C'_3 exo) est prépondérant (67 %).

Les valeurs caractéristiques sont :

τ_m (48° - 49,5 °)
^{N}P (9° - 18°) (correspond à C'_3 endo)
^{S}P (189° - 198°) (correspond à C'_3 exo)

Une variation de $\pm$ 0,2 Hz par rapport aux moyennes de $J_{2'3'}$ et ($J_{1'2'} + J_{3'4'}$) entraînant des variations de $\pm$ 2° pour τ_m et $\pm$ 5° pour P / 52 /, on peut considérer que les valeurs de τ_m et P sont les mêmes pour la dUrd et les composés substitués étudiés.

Ceci nous conduit à admettre la même conformation du cycle désoxyribose indépendamment de la substitution en C-5 par différents groupements volumineux.

2.3 - Conformation de la liaison C'_3 - O'_3

Les constantes de couplage vicinales entre H'_3 et OH'_3 sont bien observées en solution dans le DMSO d_6 car les vitesses d'échange des protons sont lentes dans ces conditions.

Les valeurs de ^3J (HCOH) sont généralement voisines de 4 Hz ou de 4,7 Hz / 55, 56 /.

La libre rotation correspond à une constante de couplage de 5,4 Hz / 57 /.

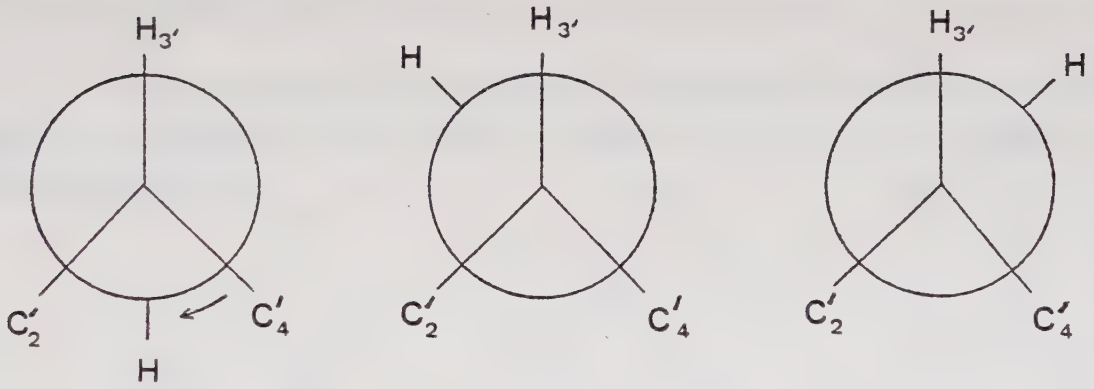
En termes d'analyse par les conformères rotationnels $\phi' + \phi'_a$ et ϕ'_- (voir Figure 1) et en utilisant l'équation de KARPLUS, modifiée par FRASER / 57 /, la valeur moyenne $^3J_{H_3'-OH'_3}$ = 4,2 $\pm$ 0,2 Hz, mesurée pour les composés étudiés (voir Tableau 4) correspond à une préférence pour les deux conformères gauches ϕ'_a et ϕ'_- (79 %). Le conformère trans ϕ'_+ ne représente que 21 % (voir Tableau 6).

Ces résultats sont voisins de ceux obtenus pour la dUrd dans les mêmes conditions.

TABLEAU 6

	$^3J\ (H'_3,OH)$	$P_+ = \frac{^3J(H'_3,OH) - 2,1}{10}$	$Pa + P_- = 1 - P_+$
Moyenne	4,2 ± 0,2	0,21	0,79
dUrd	4,25	0,25	0,75

P : pourcentage de chaque conformère.



$\phi'(60)$ ϕ'_+ $\phi'(180)$ ϕ'_a $\phi'(300)$ ϕ'_-

Figure 1

2.4 - Conformation de la liaison $C'_5 - O'_5$

Cette conformation s'analyse de la même façon que pour la liaison $C'_3 - O'_3$.

Les différents conformères sont décrits figure 2.

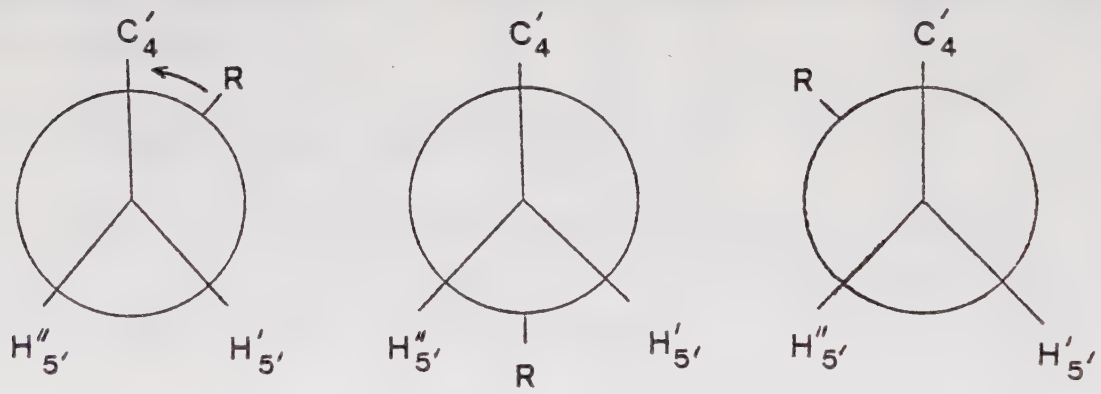
Les valeurs mesurées $^3J_{H'_5-OH'_5} = {}^3J_{H''_5-OH_5} = 4,9 \pm 0,2$ Hz (voir Tableau 4) correspondent à un pourcentage de 44 % du conformère ϕ_a.

Les conformères ϕ_+ et ϕ_- sont présents avec le même pourcentage : 28 % (voir Tableau 7).

La dUrd dans les mêmes conditions, adopte la même conformation.

TABLEAU 7

	$^3J(H'_5,OH)$	$P_a = \frac{14,2 - 2\,J(H'_5,OH)}{10}$	$P_+ = P_- = \frac{J(H'_5,OH)-2,1}{10}$
Moyenne	4,9 ± 0,2	0,44	0,28
dUrd	5,00	0,42	0,29



ϕ_+ ϕ_a ϕ_-

Figure 2

CONCLUSION

La conformation de la liaison glycosidique a été étudiée pour les différents nucléosides modifiés $\underline{6}^{a-f}$. Les méthodes utilisées ont fait appel aux déplacements chimiques du proton et du ^{13}C et à la mesure des constantes de couplage $^3J_{C_6H'_1}$ et $^3J_{C_2H'_1}$. Les résultats sont concordants

et indiquent une conformation préférentiellement ANTI, très voisine de celle adoptée par la dUrd dans les mêmes conditions.

La conformation du cycle désoxyribose a été étudiée en utilisant les paramètres de l'analyse pseudorotationnelle, décrite largement dans la littérature. Les résultats expérimentaux indiquent que le conformère S (C'_2 endo - C'_3 exo) est majoritaire (67 %). Les paramètres τ_m, ^NP, ^SP de l'analyse pseudorotationnelle ont été déterminés dans chaque cas par une méthode graphique.

La substitution en C-5 de la dUrd par des substituants variés ne modifie ni la conformation de la liaison glycosidique, ni la conformation du cycle désoxyribose.

Les différences de propriétés biologiques des divers nucléosides modifiés étudiés ne pourront donc pas être reliées à des différences de conformation.

CHAPITRE III

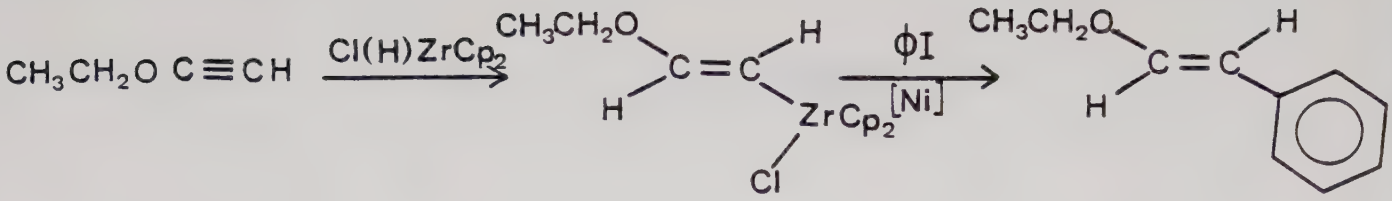
Obtention de (E)-alcényl-5 désoxy-2' uridines par couplages d'organozirconiens éthyléniques avec l'iodo-5 O-3',5'-bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine, catalysés par des complexes organopalladiés

INTRODUCTION

L'intérêt suscité par certaines (E)-alcényl-5 dUrd : ((E)-(bromo-2 vinyl)-5 dUrd, (E)-(Iodo-2 vinyl)-5 dUrd, (E)-(trifluoro-3,3,3 propényl-1)-5 dUrd) comme agents antiviraux contre l'Herpes-Simplex 1 ou 2 (HSV-1, HSV-2) nous a incité à préparer de façon stéréosélective de nouvelles (E) alcényl-5 dUrd.

La configuration (E) apparaît, en effet, essentielle à l'activité et à la sélectivité de ces composés. Dans le cas de la (bromo-2 vinyl)-5 dUrd, par exemple, le composé (Z) est 100 fois moins actif contre le virus HSV-1 que (E) et n'est pas sélectif entre HSV-1 et HSV-2 contrairement à (E) / 99, voir Chapitre VI /.

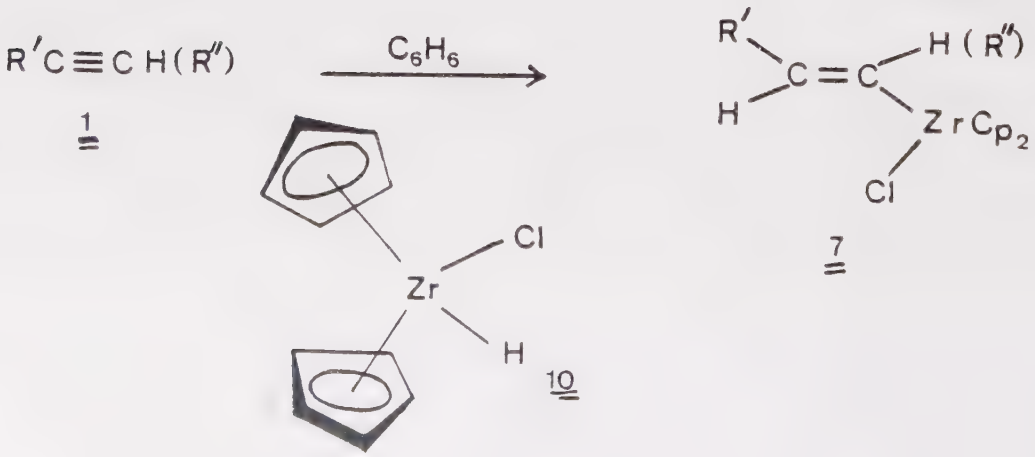
Le couplage catalytique entre des organozirconiens éthyléniques et des halogénures aromatiques ou éthyléniques a été réalisé par NEGISHI / 58-60 / et lui a permis d'obtenir, de façon très stéréosélective, des aromatiques éthyléniques ou des diènes conjugués, avec de bons rendements.

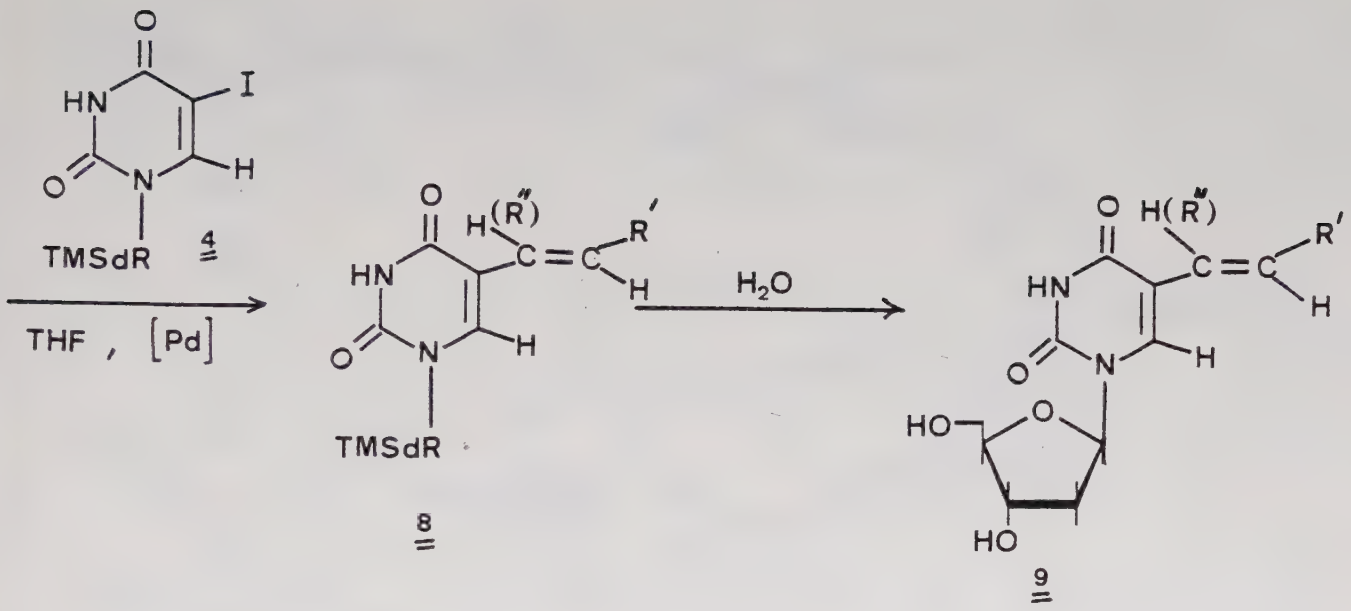


Rendement : 99 %
% (E) > 98 %

Nous avons appliqué, pour la première fois, cette synthèse originale et très stérosélective en série nucléoside et avons aussi obtenu, très facilement, et avec de bons rendements, de nouvelles (E) alcényl-5 dUrd porteuses de divers groupements fonctionnels.

Nous avons condensé l'iodo-5 dUrd disilylée $\underline{4}$, en présence d'un complexe organopalladié, avec divers organozirconiens éthyléniques $\underline{7}$, obtenus par hydrozirconation des alcynes $\underline{1}$, à l'aide du réactif de Schwartz / 61 / : $Cl(H)ZrCp_2$ $\underline{10}$. Nous avons ainsi obtenu de manière stéréosélective les (E)-alcényl-5 dUrd silylées $\underline{8}$ dont l'hydrolyse a donné les nucléosides $\underline{9}$:





THF, catalyseur

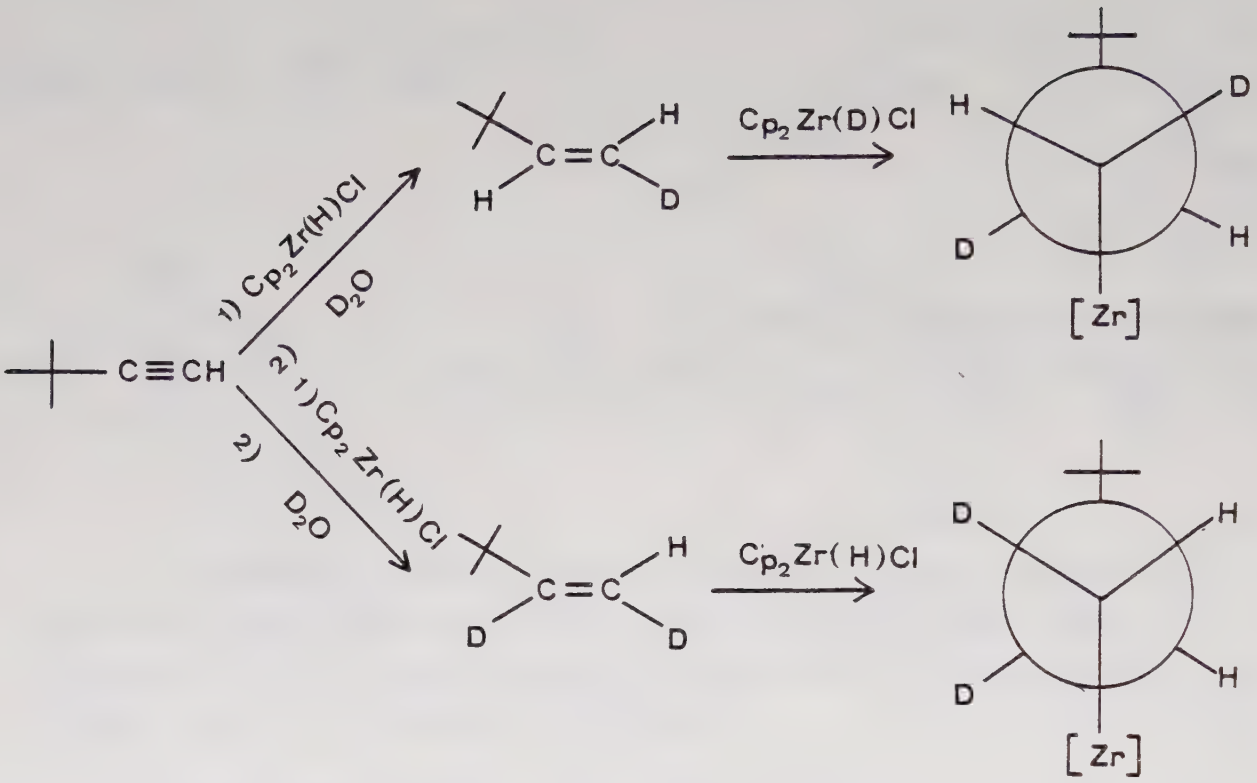
Cp = cyclopentadiényle

Pour 1 p : R' = R" = C_2H_5 et 1 q : R' = R" = $COOC_2H_5$.

3.1 - Hydrozirconation des alcynes 1

L'hydrozirconation est la réaction d'un hydrure de zirconium, le réactif de Schwartz $(\eta^5\text{-}C_5H_5)_2$ Zr(H)Cl, sur des composés organiques insaturés.

L'hydrozirconation se fait par une cis-addition de Zr-H, l'atome de zirconium se fixant sur l'atome de carbone terminal, dans le cas d'un alcyne vrai / 62-65 / :



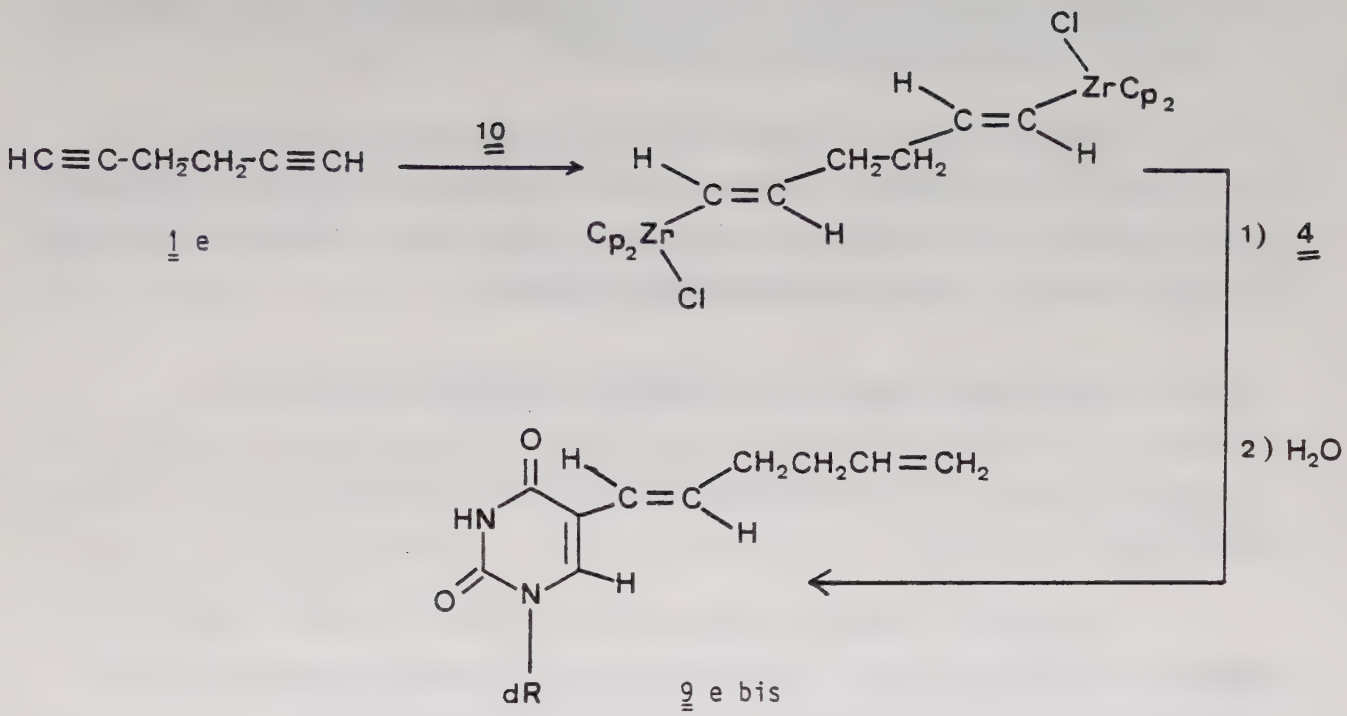
$[Zr] = (\eta^5\text{-}C_5H_5)_2ZrCl$

3.1.2 - Préparation de l'organozirconien 7

Au réactif de Schwartz $Cl(H)ZrCp_2$ 10 dissous dans du benzène anhydre, on ajoute, en quantité stoechiométrique, l'alcyne 1 à température ambiante. Le complexe formé est agité pendant 2 heures.

Dans le cas de l'hexadiyne-1,5 1 e, il est nécessaire d'ajouter un large excès d'alcyne par rapport au réactif de Schwartz (5 fois plus).

Sinon l'on obtient en plus du produit attendu 9 e, l'(hexadiényl-1,5)-5 dUrd 9 e bis. Ce dernier provient d'une double réduction, par le réactif de Schwartz et d'un simple couplage. Il est à noter que nous n'avons pas obtenu de double couplage avec ce diyne.



Ce composé a été mis en évidence par spectrométrie de masse et RMN du proton.

3.1.3 - Compatibilité avec différents groupements fonctionnels

L'hydrure qui est le réactif de Schwartz pouvant réduite la fonction carboxylique, parallèlement à sa réaction sur les alcynes / 63 /, nous avons silylé / 37 / la fonction acide carboxylique de l'acide pentyn-4 oïque.

On a noté l'absence de réduction significative, par le réactif de Schwartz, des fonctions nitrile et ester.

La fonction alcool pouvant réagir avec le réactif de Schwartz pour donner un composé du type RO-Zr(Cl) (η^5-C_5H_5), nous l'avons protégée par tétrahydropyranylation selon / 36 /.

3.2 - Réaction de couplage des différents organozirconiens 7 avec l'iodo-5 O-3',5'-bis (triméthylsilyl) dUrd 4

Après évaporation du benzène, l'organozirconien éthylénique 7 est dissous dans du THF anhydre. Puis on ajoute l'iodo-5 dUrd silylée 4 préparée selon / 31 / et le catalyseur au palladium / 58-60 /. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à température ambiante.

3.2.1 - Conditions de réaction - Excès de l'organizirconien

La température et le temps de réaction sont les mêmes quelle que soit l'alcyne 1 de départ.

La réaction d'hydrozirconation des alcynes se faisant avec un rendement de 75 à 90 % / 58 /, NEGISHI utilise 1,5 équivalent de $Cl(H)ZrCp_2$ et d'alcyne pour un équivalent d'halogénure d'aryle / 58 /.

Dans le cas du couplage avec l'iodo-5 dUrd silylée 4, nous avons dû opérer avec un excès plus important d'alcyne et de $Cl(H)ZrCp_2$, comme l'indique le Tableau 1.

TABLEAU 1

$\frac{Cl(H)ZrCp_2 \quad = \quad RC\equiv CH}{\text{iodo-5 dUrd disilylée}}$	Rendement en 8 c, mesuré par RMN
2,1	0
3,2	65
4,0	100

On peut noter qu'une petite partie de l'organozirconien éthylénique est utilisée dans le mécanisme catalytique pour réduire le palladium de l'état (II) à l'état (0) (voir § 3.2.3).

On observe sur les spectres RMN du proton du produit "brut", avant hydrolyse, l'apparition d'un troisième pic "silyl" : $SiMe_3$ s'ajoutant aux deux pics correspondant aux groupements silylés protégeant $\underline{\underline{4}}$.

La réaction d'un mélange HMDS + TMCS (4 éq.) sur un équivalent de réactif de Schwartz dans le benzène, pendant 6 heures, conduit à un composé dont le spectre RMN proton possède un groupement $SiMe_3$ (rendement de la silylation d'après l'intégration en RMN proton : 51 %).

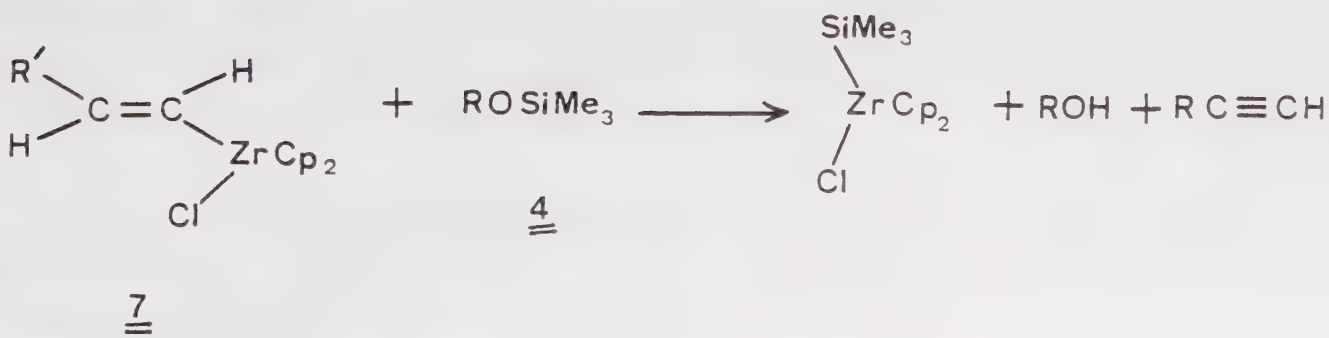
En mettant en présence dans du THF, le réactif de Schwartz et $\underline{\underline{4}}$, nous obtenons après une nuit d'agitation à température ambiante, un composé jaune d'or solide, dont le spectre RMN proton, dans le DMSO-d_6 se compose d'un massif correspondant aux cycles pentadiényles et d'un massif correspondant à un groupement $SiMe_3$.

Ces résultats semblent en accord avec la formation d'un complexe zirconium-silicium du type :

$$Cp_2ZrCl\left[SiMe_3\right]$$

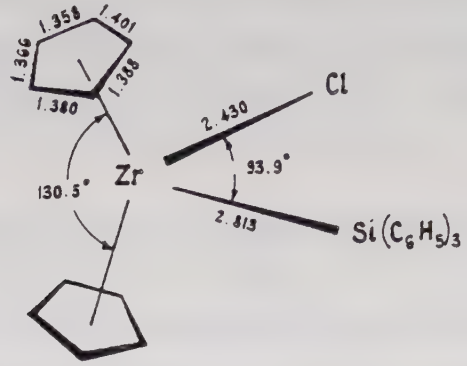
Ce qui expliquerait la nécessité d'ajouter quatre équivalents d'organozirconiens par équivalent de $\underline{\underline{4}}$ et le rendement nul avec seulement deux équivalents.

On peut admettre une réaction du type :



$\underline{\underline{7}}$ $\underline{\underline{4}}$

On connaît l'existence de complexe analogue, tel le chloro-bis (π-cyclopentadienyl) (triphénylsilyl) zirconium (IV) / 67-69 / :



La réaction effectuée avec l'Hexyne-1 $\underline{1}$ a, à partir d'iodo-5 dUrd protégée par tétrahydropyranylation selon / 36 /, catalysée par $PdCl_2(\phi CN)_2$ avec deux équivalents d'organozirconien éthylénique pour un équivalent d'iodo-5 dUrd di (THP) n'a pas donné de meilleur rendement qu'avec quatre équivalents d'organozirconien pour un équivalent de $\underline{4}$. Nous avons donc préféré continuer, avec l'iodo-5 dUrd protégé par triméthylsilylation, malgré l'excès de réactif de Schwartz nécessaire.

3.2.2 - Influence du catalyseur

3.2.2.1 - Alcynes monosubstitués

Nous avons utilisé deux catalyseurs $Pd(P\phi_3)_4$ et $PdCl_2(\phi CN)_2$ dans les couplages faisant intervenir l'hexyne-1 $\underline{1}$ a ou le chloro-5 pentyne-1 $\underline{1}$ c.

TABLEAU 2

RC CH		Catalyseur	Rendement en $\underline{8}$ (%)
Hexyne-1	$\underline{1}$ a	$Pd(P_3)_4$	91
		$PdCl_2(\phi CN)_2$	100
Chloro-5 pentyne-1	$\underline{1}$ c	$Pd(P_3)_4$	89
		$PdCl_2(\phi CN)_2$	100

Essais réalisés avec 5 % (mol) de catalyseur

A la vue de ces résultats, nous avons choisi $PdCl_2(\phi CN)_2$ pour l'ensemble des réactions de couplage à partir d'alcyne monosubstitué.

Nous avons ensuite réalisé avec l'Hexyne-1 1 a et $PdCl_2(\phi CN)_2$ différents essais pour déterminer la quantité optimum à utiliser.

TABLEAU 3

% mol	Rendement en 8 a
5	100
3	100
1,7	100

3.2.2.2 - Alcynes disubstitués

Avec l'hexyne-3 1 p et le butyndioate d'éthyle 1 q, le couplage ne s'effectue pas avec, comme seul catalyseur, un complexe du palladium mais néccessite, en plus, la présence d'un équivalent de chlorure de zinc anhydre.

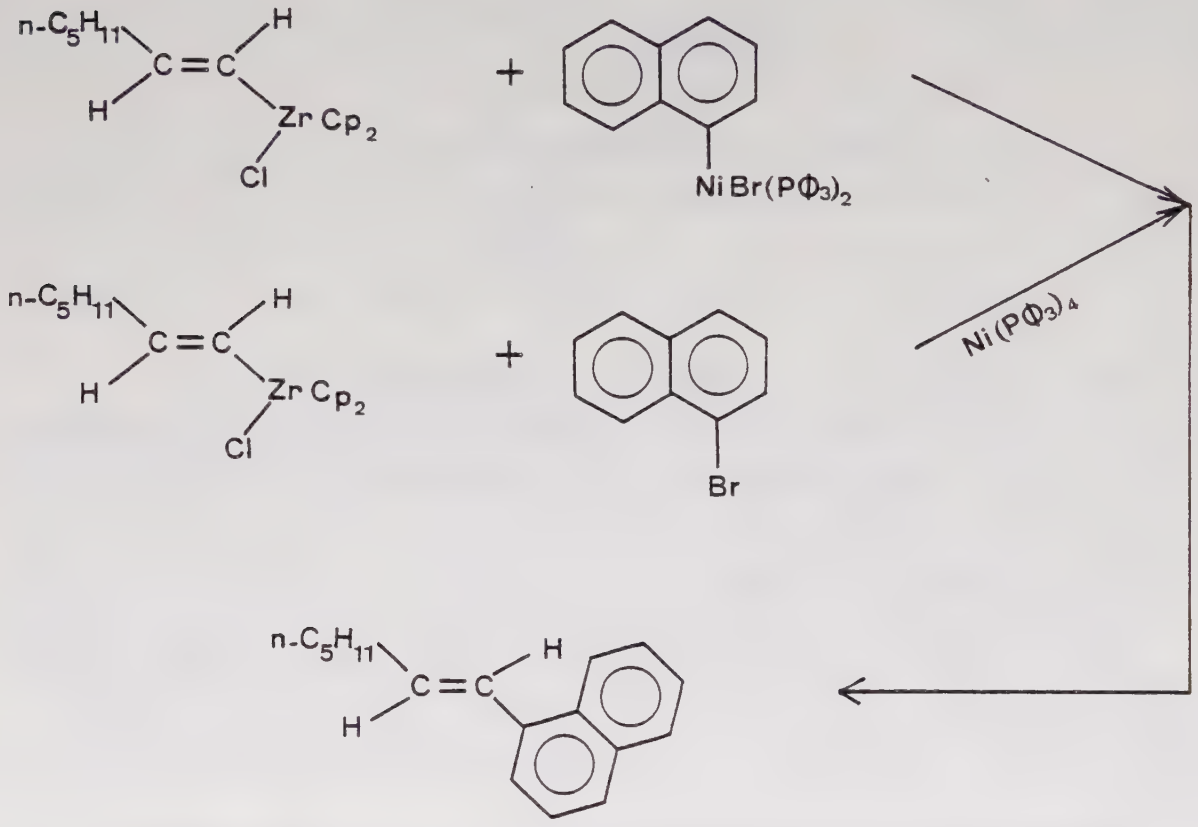
Cette difficulté apparaît d'ordre stérique. Cette gêne stérique favorise plutôt l'étape d'élimination réductrice, c'est donc l'étape de transmétalation qui bloque la réaction de couplage / 59 /.

L'utilisation d'un second catalyseur, comme $ZnCl_2$, composé d'un métal d'électronégativité comparable à celles de Pd et Zr et de ligands peu encombrants, pourrait permettre de remplacer une transmétalation caractérisée par une barrière d'énergie trop importante par deux transmétalations avec des barrières plus basses / 59 /.

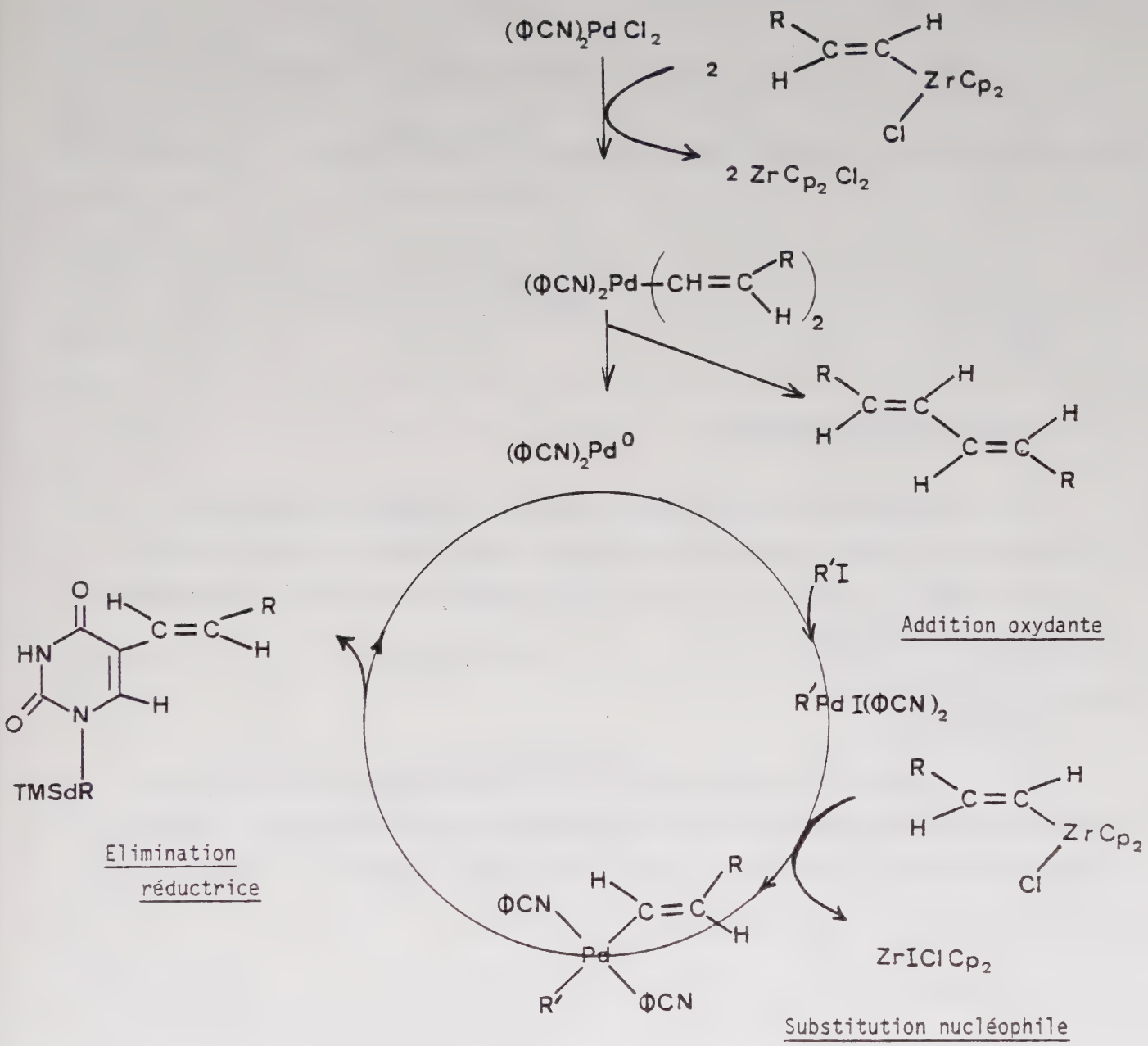
L'emploi de $ZnCl_2$ comme seul catalyseur ne permet pas non plus le couplage ; c'est donc bien, dans ce cas, des alcynes disubstitués, l'emploi conjoint de $Pd(P\phi_3)_4$ et $ZnCl_2$ qui est nécessaire.

L'utilisation de $PdCl_2(\phi CN)_2$ au lieu de $Pd(P\phi_3)_4$, toutes conditions égales par ailleurs, n'améliore pas le rendement en 9.

3.2.3 - Mécanisme de la réaction / 58, 66 /



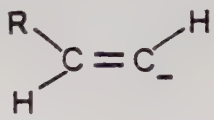
Les deux réactions / 58 / ci-dessus indiquent que le cycle catalytique qui comprend une addition oxydante de l'halogénure sur le complexe du palladium ou du nickel, une transmétalation et une élimination réductrice peut s'appliquer à cette réaction de couplage entre organozirconiens éthyléniques et 4.



R : voir Tableau 4.

R'I = 4.

On a préalablement réduction du catalyseur au palladium avec élimination réductrice d'un diène / 66 /.

Puis l'insertion oxydante du palladium dans la liaison C-5 - I est suivie par une substitution de l'iode par le nucléophile  .

La dernière étape est l'élimination réductrice du palladium, avec la formation du produit de couplage, l'(E) alcényl-5 dUrd silylée 8 et la régénération du catalyseur.

3.3 - Hydrolyse des composés 8

Le mélange réactionnel après agitation pendant 15 heures, est dilué dans de l'éther. La solution éthérée, après lavage à l'eau saturée de chlorure d'ammonium, est portée à sec, puis hydrolysée pendant une nuit par un mélange eau-méthanol.

3.4 - Purification

Les nucléosides 9 ont été purifiés par chromatographie liquide moyenne pression (10 bars) sur une colonne de silice "type 60 H". L'éluant est un mélange $CHCl_3$-méthanol : 85-15 (avec acide acétique : 2 dans le cas de 9 n).

3.5 - Rendements

Les rendements obtenus sont consignés dans le Tableau 4.

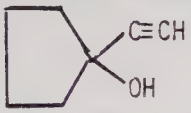
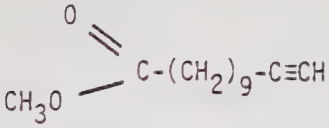
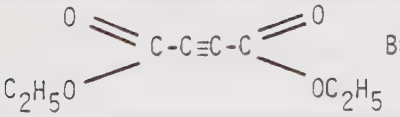
3.6 - Détermination de la configuration de l'insaturation

La configuration (E) de l'insaturation a été déterminée par :

- la RMN du proton, considérons le cas de 9 a, par exemple :

Les protons éthyléniques constituent la partie AB d'un système ABX_2 :

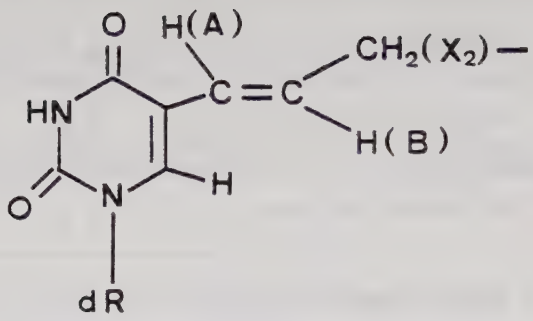
TABLEAU 4

Alcynes 1			Rendement en 8 * (%)	Rendement en 9 ** (%)
$CH_3-(CH_2)_3-C\equiv CH$	Hexyne-1	1 a	100	95
$C_6H_5-C\equiv CH$	Phénylacétylène	1 b	100	85
$Cl-(CH_2)_5-C\equiv CH$	Chloro-5 pentyne-1	1 c	100	89
$CN-(CH_2)_3-C\equiv CH$	Cyano-5 pentyne-1	1 d	85	76
$HC\equiv C-CH_2-CH_2-C\equiv CH$	Hexadyne-1,5	1 e	92	80
	Ethynyl-1 cyclopentanol	1 f	70	55
$CH_3-(CH_2)_7-C\equiv CH$	Decyne-1	1 g	100	96
$p-CH_3O-C_6H_4-C\equiv CH$	p-méthoxyphénylacétylène	1 k	51	39
$C_2H_5O-C\equiv CH$	Ethoxyacétylène	1 l	60	49
	undecyn-10 oate de méthyle	1 m	68	60
	méthyl-2 buten-1 yne 3	1 j	41	30
$HOOC-(CH_2)_2-C\equiv CH$	acide pentyn-4 oïque	1 n	83	70
$HC\equiv CH$	acétylène	1 o	95	83
$CH_3CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_3$	Hexyne-3	1 p	74	65
	Butyndioate d'éthyle	1 q	70	59

Les rendements sont calculés par rapport à 4.

*Rendement calculé par RMN du proton en mesurant les intensités respectives des protons H_6 de 4 et 8a-q.

**Rendement en produit 9 isolé.



Le spectre a été simulé à l'aide du programme SIMEQ (VARIAN). Les paramètres calculés sont les suivants :

ν_A = 6,45 ppm ; ν_B = 6,81 ppm ; ν_X = 2,25 ppm

J_{AB} = 15,26 Hz ; J_{BX} = 7,5 Hz ; J_{AX} = 0 Hz

La valeur J_{AB} = 15,26 Hz est caractéristique de la configuration (E) de l'insaturation.

- l'infra-rouge : on remarque la présence d'une bande δ (Csp_2-H) comprise entre 960 et 975 cm^{-1} caractéristique de la configuration (E) de l'insaturation.

CONCLUSION

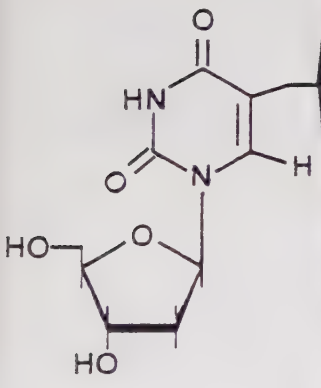
Le couplage d'organozirconiens d'alcynes, obtenues par action du réactif de Schwartz, avec l'iodo-5 dUrd silylée constitue une méthode nouvelle et originale d'obtention de (E)-alcényl-5 dUrd, dont on connaît par ailleurs l'importance biologique de certains de ces composés (propriétés antivirales).

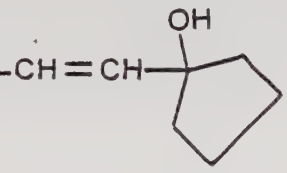
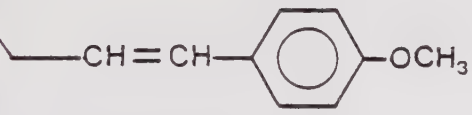
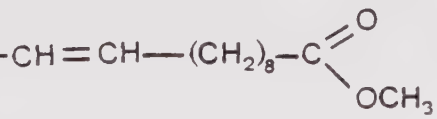
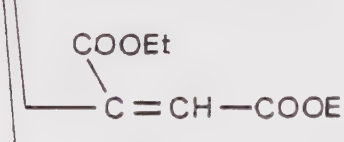
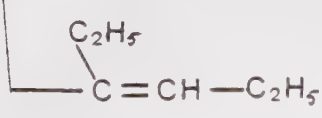
Plusieurs composés de ce type ont pu, par cette méthode, être obtenus et décrits pour la première fois dans la littérature.

Les conditions expérimentales de la réaction ont été partiellement optimisées. Les rendements sont généralement bons. Une interaction entre les divers organozirconiens insaturés et les groupements protecteurs de l'iodo-5 dUrd a été mise en évidence. Une explication théorique a été esquissée et les paramètres expérimentaux modifiés en conséquence.

Des essais biologiques, en cours, préciseront l'importance biologique des (E) alcényl-5 dUrd obtenus pour la première fois par cette synthèse de couplage catalytique entre un organozirconien insaturé et un nucléoside.

(E)-alcényl-5 dUrd obtenues



$CH=CH-(CH_2)_3-CH_3$	(n-Hexenyl-1)-5 dUrd	§ a
$CH=CH-C_6H_5$	(Phényl éthynyl-2)-5 dUrd	§ b
$CH=CH-(CH_2)_3\,Cl$	(Chloro-5 pentenyl-1)-5 dUrd	§ c
$CH=CH-(CH_2)_3CN$	(Cyano-5 pentenyl-1)-5 dUrd	§ d
$CH=CH-(CH_2)_2C\equiv CH$	(Hexyn-5 enyl-1)-5 dUrd	§ e
	[(Hydroxycyclopentyl-1) éthenyl-2]-5 dUrd	§ f
$CH=CH-(CH_2)_7CH_3$	(n-Decenyl-1)-5 dUrd	§ g
$CH=CH-C(CH_3)=CH_2$	[(Méthyl-3 butadienyl-1,3]-5 dUrd	§ d
	[(méthoxy-4 phényl)-2 éthenyl]-5 dUrd	§ k
$CH=CH-OC_2H_5$	(éthoxy-2 ethenyl)-5 dUrd	§ l
	(carbométhoxy-10 undecenyl-1)-5 dUrd	§ m
$CH=CH-(CH_2)_2COOH$	(carboxy-4 pentenyl-1)-5 dUrd	§ n
$CH=CH_2$	Ethenyl-5 dUrd	§ o
	[(dicarboéthoxy-1,4)-2 butenyl]-5 dUrd	§ q
	(Hexenyl-3)-5 dUrd	§ p

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - (n-Hexenyl-1)-5 dUrd $\underline{\underline{9}}$ a

A 1,04 g de réactif de Schwartz : $Cl(H)ZrCp_2$ (4 mM) dissous dans 15 ml de benzène anhydre; on ajoute 328 mg d'Hexyne-1 $\underline{\underline{1}}$ a (4 mM), à température ambiante et en boîte à gants. On laisse sous agitation pendant 2 heures.

On évapore le benzène, puis on ajoute dans le ballon 15 ml de THF anhydre, 500 mg (1 mM) d'iodo-5 d'Urd disilylée selon / 31 / et 8 mg de $PdCl_2(\phi CN)_2$ (2 %). On laisse le mélange réactionnel, sous agitation, et à température ambiante pendant 15 heures.

On le dilue ensuite dans l'éther et la solution éthérée est lavée à l'eau saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique est évaporée puis hydrolysée par 50 ml d'un mélange eau-méthanol (50-50) pendant une nuit. Après filtration sur "MILLIPORE" (Téflon 5 µ) et évaporation sous vide, on purifie le produit brut obtenu par chromatographie liquide moyenne pression (Appareil MINIREP - Pression moyenne d'utilisation : 10 bars). On utilise une colonne de silice MERCK type "60 H", éluée par un mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15).

Après purification, on obtient 294 mg de produit $\underline{\underline{9}}$ a, soit un rendement de 95 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 10,15 (s,1H,N-H) ; 8,35 (s,1H,H_6) ; 6,9-6,2 (m,3H,H'_1 + 2H éthyléniques, partie AB d'un système ABX_2) ; 5,5 (d,1H,3'OH) ; 5,4 (t,1H,5'OH) ; 4,5 (m,1H,H'_3) ; 4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,75 (m,2H,H'5) ; 2,2 (m,4H,H'_2 + C=C-$\underline{CH_2}$-) ; 1,4 (m,4H,$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$-CH_3) ; 0,9 (t,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,2 (C_4) ; 149,5 (C_2) ; 136,1 (C_6) ; 130,5-121,3 (éthyléniques) ; 111,1 (C_5) ; 87,3 (C'_4) : 84,2 (C'_1) ; 70,1 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,4 (C'_2) ; 32,5-31,0-21,6 ($\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$) ; 13,7 ($\underline{C}H_3$).

Spectre de masse: m/e = 310 $[M]^+$
m/e = 194 $[B]^+$
m/e = 151 $[B\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3]^+$
m/e = 138 $[B\text{-}(CH_2)_3\text{-}CH_3 + H]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre I.R. : $\delta\ (Csp_2\text{-}H)_{trans}$: 965 cm^{-1}

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %	O %
Th. $C_{15}H_{22}N_2O_5$	58,05	7,15	9,03	25,78
Exp.	57,46	6,64	8,23	26,75

2 - (Phényl-2 éthenyl)-5 dUrd 9 b

Mêmes conditions que précédemment à partir de 408 mg (4 mM) de phénylacétylène 1 b.

Après purification, nous obtenons 280 mg de produit 9 b, soit un rendement de 85 %.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,5 (s,1H,H_6) ; 7,8-7,3 (m,6H,H arom.+ C=C(Ar)(H)) ;

7,1 (d,1H, H-C=C(Ar)(H)) ; 6,3 (t,1H,H'1) ;

5,6-5,2 (m,2H,3'OH + 5'OH) ; 4,4 (m,1H,H'_3) ;

3,9 (m,1H,H'_4) ; 3,8 (m,2H,H'_5) ; 2,1 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,3 (C_4) ; 149,6 (C_2) ; 138,1 (C_6) ; 137,6 (R-C$_6$H$_5$) ;

128,8 (R-C$_6$H$_5$) ; 127,8-127,4 (éthylénique

+ R-C$_6$H$_5$) ; 126,1 (R-C$_6$H$_5$) ; 121,3 (éthylénique) ;

111,0 (C_5) ; 87,6 (C'_4) ; 84,7 (C'_1) ; 70,2 (C'_3) ;

61,1 (C'_5) ; 40,2 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 330 M^+

m/e = 214 B^+

m/e = 117 dR^+

Spectre U.V. : λ max (MeOH) 312 nm (ε_1 17082) ; 202,5 nm (ε_2 12617)

Spectre I.R. : δ $(Csp_2\text{-}H)_{trans}$ = 960 cm^{-1}

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th. $C_{17}H_{18}N_2O_5$	61,81	5,49	8,48
Exp.	60,69	5,42	8,30

Spectres conformes à la littérature / 18 /.

3 - (Chloro-5 pentenyl-1)-5 dUrd 9 c

Mêmes conditions opératoires que précédemment à partir de 410 mg (4 mM) de chloro-5 pentyne-1 1 c.

Après purification, nous obtenons 295 mg de produit 9 c, soit 89 % de rendement.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,1 (s,1H,H_6) ; 6,8-6,0 (m,3H,H'_1 + 2H éthyléniques, partie AB d'un système ABX_2) ; 5,25 (d,1H,3'OH) ; 5,1 (t,1H,5'OH) ; 4,25 (m,1H,H'_3) ; 3,75 (m,3H,H'_4+ $-\underline{CH_2}Cl$) ; 3,5 (m,2H,H'_5) ; 2,4-1,65 (m,6H,H'_2 + $\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CH_2Cl$).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) 161,3 (C_4) ; 150,5 (C_2) ; 137,2 (C_6) ; 129,4-123,1 (C éthyléniques) ; 111,6 (C_6) ; 88,3 (C'_4) ; 85,1 (C'_1) ; 70,7 (C'_3) ; 61,6 (C'_5) ; 45,4 ($-\underline{CH_2}Cl$) ; 40,6 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 330-332 $[M]^+$

m/e = 214-216 $[B]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 292 nm (ε_1 8598) ; 238 nm (ε_2 12562)

Spectre I.R. : $\delta\ (Csp_2-H)_{trans} = 965\ cm^{-1}$

Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th. $C_{14}H_{19}N_2O_5Cl$	50,83	5,79	8,47
Exp.	50,21	5,62	8,5

4 - (Cyano-5 pentényl-1)-5 dUrd 9 d

Mêmes conditions opératoires que précédemment, à partir de 372 mg (4 mM) de cyano-5 pentyne-1 1 d.

Après purification, nous obtenons 244 mg de produit 9 d, soit un rendement de 76 %.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,1 (s,1H,H_6) ; 6,8-6,1 (m,3H,H'_1 + 2H éthyléniques) ; 5,4-5,0 (m,2H,3'OH + 5'OH) ; 4,25 (m,1H,H'_3) ; 3,8 (m,1H,H'_4) ; 3,7 (m,2H,H'_5) ; 2,7-2,2 (m,6H, H'_2 + $\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$) ; 1,8 (m,2H,$\underline{CH_2}$-CN).

Spectre RMN ^{14}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 163,9 (C_4) ; 150,0 (C_2) ; 136,9 (C_6) ; 128,5-122,9 (C éthyléniques) ; 120,6 ($\underline{C}\equiv N$) ; 111,0 (C_5) ; 97,6 (C'_4) ; 84,4 (C'_1) ; 70,2 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,1 (C'_2); 32,0-24,9-16,1 ($\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$).

Spectre de masse : m/e = 321 $\left[M\right]^+$

m/e = 205 $\left[B\right]^+$

m/e = 165 $\left[B\text{-}CH_2CN\right]^+$

m/e = 151 $\left[B\text{-}CH_2\text{-}CH_2CN\right]^+$

m/e = 117 $\left[dR\right]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 288 nm (ε_1 6805) ; 239 nm (ε_2 9822)

Spectre I.R. : δ $(Cps_2\text{-}H)_{trans}$ = 970 cm^{-1}.

5 - (Hexyn-5 enyl-1)-5 dUrd 9 e

Mêmes conditions opératoires que précédemment avec un large excès d'hexadiyne-1,5 1 e. Nous utilisons 1,56 g (20 mM) de 1 e pour 4 mM de réactif de Schwartz 10.

Après purification, nous obtenons 245 mg de produit 9 e, soit un rendement de 80 %.

Spectre RMN ^{1}H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 10,3 (s,1H,N-H) ; 8,4 (s,1H,H_6) ; 6,9-6,3 (m,3H, H'_1 + 2H éthyléniques, partie AB d'un système ABX_2) ; 5,5 (d,1H,3'OH) ; 5,4 (t,1H,5'OH) ; 4,5 (m,1H,H'_3) ; 4,05 (m,1H,H'_4) ; 3,85 (m,2H,H'_5) ; 2,9 (s,1H, C≡CH) ; 2,5-2,1 (m,6H,H'_2 + $\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,6 (C_4) ; 149,7 (C_2) ; 136,8 (C_6) ; 128,6-122,6 (C éthyléniques) : 110,8 (C_5) ; 87,6 (C'_4) ; 84,6 (C'_1) ; 84,4 ($\underline{C}$≡CH) ; 71,5 (C≡$\underline{C}$H) ; 70,3 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,4 (C'_2) ; 32,3-18,2 ($\underline{CH_2}$-$\underline{CH_2}$).

Spectre de masse : m/e = 306 $\left[M\right]^+$

m/e = 190 $\left[B\right]^+$

m/e = 151 $\left[B\text{-}CH_2\text{-}C{\equiv}CH\right]^+$

m/e = 117 $\left[dR\right]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) = 290 nm (ε_1 6936) ; 240 nm (ε_2 10200).

Spectre I.R. : $\delta\ (Cps_2\text{-}H)_{trans} = 965\ cm^{-1}$.

6 - [(Hydroxy-1 cyclopentyl)-2 éthenyl] -5 dUrd 9 f

Mêmes conditions opératoires que précédemment, à partir de 780 mg (4 mM) d'éthynyl-1 cyclopentanol 1 f protégé par tétrahydropyranylation selon / 36 /.

Après purification nous obtenons 186 mg de produit 9 f, soit un rendement de 55 %.

Spectre RMN ^{1}H (Méthanol deutérié)

δ (ppm) : 8,1 (s,1H,H_6) ; 7,2 (d,1H, C=C(H)(cyclopentanol)) ; 6,3 (t,1H,H'_1) ; 6,0 (d,1H, C=C(H)(H)) ; 4,5 (m,1H,H'_3) ; 4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,85 (m,2H,H'_5) ; 2,7-1,7 (m,10H, H'_2 + cycle).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,2 (C_4) ; 149,4 (C_2) ; 136,9 (C_6) ; 131,3-121,3 (C éthyléniques) ; 110,9 (C_5) ; 87,3 (C'_4) ; 84,0 (C'_1) ; 81,2 (-C(OH)<cycle>) ; 69,7 (C'_3) ; 60,5 (C'_5) ; 40,2 (C'_2)

Spectre de masse : m/e = 320 $[M-H_2O]^+$

m/e = 204 $[B-H_2O]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 274 nm (ε_1 7436) ; 206 nm (ε_2 8450).

7 - (n-Décényl-1)-5 dUrd 9 g

Nous opérons comme précédemment à partir de 556 mg (4 mM) de décyne-1 1 g.

Après purification, nous obtenons 350 mg de produit 9 g, soit un rendement de 96 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,2 (s,1H,H_6) ; 6,8-6,1 (m,3H, H'_1 + 2H éthyléniques, partie AB d'un système ABX_2) ; 5,5 (d,1H,3'OH) ; 5,4 (t,1H,5'OH) ; 4,35 (m,1H,H'_3) ; 3,85 (m,1H,H'_4) ; 3,65 (m,2H,H'_5) ; 2,1 (m,4H, H'_2 + C=C-$\underline{CH_2}$-) ; 1,2 (m,12H, $(\underline{CH_2})_6$-CH_3) ; 0,75 (m,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,2 (C_4) ; 149,6 (C_2) ; 136,0 (C_6) ; 130,5-121,3 (C éthyléniques) ; 111,2 (C_5) ; 87,5 (C'_4) ; 84,3 (C'_1) ; 70,3 (C'_3) ; 61,1 (C'_5) ; 40,4 (C'_2) ; 33-31,3-29,0-28,8-22,1 ($(\underline{CH_2})_7$) ; 13,9 ($\underline{CH_3}$).

Spectre de masse : m/e = 366 $[M]^+$

m/e = 250 $[B]^+$

m/e = 151 $[B\text{-}(CH_2)_6\text{-}CH_3]^+$

m/e = 138 $[B\text{-}(CH_2)_7\text{-}CH_3 + H]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) 295 nm (ε_1 8496) ; 238,5 nm (ε_2 13623).

Spectre I.R. : $\delta\ (Csp_2\text{-}H)_{trans} = 970\ cm^{-1}$

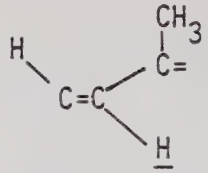
Analyse élémentaire :	C %	H %	N %
Th. $C_{19}H_{30}N_2O_5$	62,27	8,25	7,64
Exp.	61,74	8,09	7,76

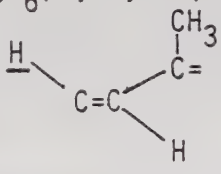
8 - [Méthyl-3 butadiényl-1,3]-5 dUrd 9 j

Mêmes conditions opératoires générales, à partir de 265 mg fr méthyl-2 buten-1 yne-3 1 j (4 mM).

Après purification, nous obtenons 88 mg de produit 9 j, soit un rendement de 30 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,35 (s,1H,H_6) ; 7,25 (d,1H, ) ;

6,6 (d,1H, ) ; 6,3 (t,1H,H'_1) ;

5,3 (d,1H,3'OH) ; 5,15 (m,3H,5'OH + $-\underset{|}{C}=CH_2$) ;
4,2 (m,1H,H'_3) ; 3,8 (m,1H,H'_4) ; 3,55 (m,2H,H'_5) ;
2,05 (m,2H,H'_2) ; 1,5 (t,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,9 (C_4) ; 150,1 (C_2) ; 142,1 ($-\underset{|}{C}=CH_2$) ;
137,9 (C_6) ; 131,0-121,1 (C éthyléniques) ; 117,1 ($=CH_2$) ;
110,9 (C_5) ; 87,8 (C'_4) ; 84,6 (C'_1) ; 70,1 (C'_3) ;
61,0 (C'_5) ; 40,1 (C'_2) ; 18,2 (CH_3).

Spectre de masse : m/e = 294 $[M]^+$

m/e = 178 $[B]^+$

m/e = 138 $\left[B - \overset{CH_3}{\underset{|}{C}}=CH_2 + H\right]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 284 nm (ε_1 12127) ; 272 nm (ε_2 14112) ; 262 nm (ε_3 13321).

Spectre I.R. : $\delta\ (Csp_2\text{-}H)_{trans} = 965\ cm^{-1}$.

9 - [(Méthoxy-4 phényl)-2 éthenyl] -5 dUrd 9 k

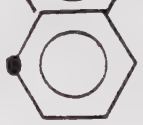
Mêmes conditions opératoires que précédemment, à partir de 529 mg (4 mM) de p-méthoxyphénylacétylène 1 k.

Après purification, nous obtenons 140 mg de produit 9 k, soit un rendement de 39 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,4 (s,1H,H_6) ; 7,8-6,9 (m,6H, 4H benzéniques + 2H éthyléniques) ; 6,3 (t,1H,H'_1) ; 5,6-5,1 (m,2H,3'OH + 5'OH) ; 4,35 (m,1H,H'_3) ; 3,85 (m,4H, H'_4 + OCH_3) ; 3,65 (m,2H,H'_5) ; 2,1 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 161,8 (C_4) ; 158,4 ( ) ; 149,1 ($_2$) ; 136,7 (C_6) ; 129,8 () ; 127,0-118,4 (C éthyléniques +) ; 113,8 ( ) ; 110,9 (C_5) ; 87,1 (C'_4) ; 84,1 (C'_1) ; 69,6 (C'_3) ; 60,6 (C'_5) ; 54,7 ($-O\underline{C}H_3$) ; 40,2 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 360 $[M]^+$

m/e = 244 $[B]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 325 nm (ε_1 10512) ; 288 nm (ε_2 9144) ; 223 nm (ε_3 6624).

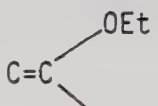
Spectre I.R. : $\delta\ (Csp_2\text{-}H)_{trans} = 965\ cm^{-1}$.

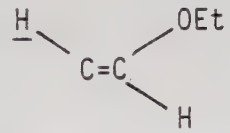
10 - [Ethoxy-2 éthenyl] -5 dUrd 9 1

Mêmes conditions opératoires que précédemment, à partir de 280 mg d'éthoxy-acéthylène 1 1 (4 mM).

Après purification, on obtient 146 mg de produit 9 1, soit un rendement de 49 %.

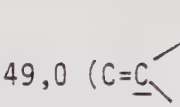
Spectre RMN ^{1}H (Méthanol deutérié)

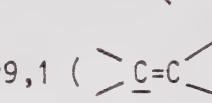
δ (ppm) : 7,9 (s,1H,H_6) ; 7,35 (d,1H, ) ; 6,3 (t,1H,H'_1) ;

5,55 (d,1H, ) ; 4,4 (m,1H,H'_3) ;

3,9 (m,1H,H'_4) ; 3,75 (m,4H,H'_5 + $\underline{CH_2}$) ; 2,25 (m,2H,H'_2) ;
1,3 (t,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 163,1 (C_4) ; 150,2 (C_2) ; 149,0 () ;

134,1 (C_6) ; 110,7 (C5) ; 99,1 () ;

88,0 (C'_4) ; 84,7 (C'_1) ; 70,7 (C'_3) ; 65,3 ($-\underline{CH_2}$) ;
61,5 (C'_5) ; 40,1 (C'_2) ; 15,5 ($\underline{CH_3}$).

Spectre de masse : m/e = 298 $[M]^+$

m/e = 182 $[B]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 269 nm (ε_1 6178) ; 205 nm (ε_2 7714).

11 - (Carbométhoxy-10 undecenyl-1)-5 dUrd 9 m

Mêmes conditions opératoires que précédemment, à partir de 785 mg (4 mM) d'undecyn-10 oate de méthyle 1 m.

Après purification, nous obtenons 253 mg de produit 9 m, soit un rendement de 60 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,4 (s,1H,H_6) ; 7-6,2 (m,3H, H'_1 + 2H éthyléniques) ; 5,5 (d,1H,3'OH) ; 5,4 (t,1H,5'OH) ; 4,45 (m,1H,H'_3) ; 4 (m,1H,H'_4) ; 3,8 (m,5H, H'_5 + $-O\underline{CH_3}$) ; 2,5-2,0 (m,6H,H'_2 + $C=CH-\underline{CH_2}-$ + $\underline{CH_2}-C(=O)-OCH_3$) ; 1,9-1,0 (m,12H,$(CH_2)_6$).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 168,7 ($-\underline{C}(=O)-OCH_3$) ; 163,5 (C_4) ; 150,7 (C_2) ; 137,0 (C_6) ; 131,5-122,2 (C éthyléniques) ; 111,9 (C_5) ; 88,3 (C'_4) ; 85,0 (C'_1) ; 70,9 (C'_3) ; 61,7 (C'_5) ; 51,8 ($-OCH_3$) ; 40,2 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 308 $[B]^+$

m/e = 293 $[B-CH_3]^+$

m/e = 276 $[B-CH_3OH]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 269 nm (ε 5605).

Spectre I.R. : δ $(Csp_2)_{trans}$ = 970 cm^{-1}

ν (C-O-C) = 1200 cm^{-1}

O

12 - (Carboxy-4 pentenyl-1)-5 dUrd 9 n

Mêmes conditions opératoires que précédemment, à partir de 685 mg (4 mM) d'acide pentyn-4 oïque 1 n silylé par HMDS / 37 /.

L'éluant employé, au cours de la purification, est un mélange $CHCl_3$-MeOH-CH_3COOH (85-15-2).

Après purification et lyophylisation, on obtient 228 mg de produit 9 n, soit un rendement de 70 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,3 (s,1H,H_6) ; 6,8-6,1 (m,3H, H'_1 + 2H éthyléniques) ; 5,4 (d,1H,3'OH) ; 5,25 (t,1H,5'OH) ; 4,35 (m,1H,H'_3) ; 3,9 (m,1H,H'_4) ; 3,7 (m,2H,H'_5) ; 2,5-2,3 (m,4H,CH_2-CH_2) ; 2,1 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 173,2 (-COOH) ; 162,6 (C_4) ; 150,0 (C_2) ; 137,3 (C_6) ; 127,2-122,9 (C éthyléniques) ; 111,2 (C_5) ; 87,9 (C'_4) ; 84,8 (C'_1) ; 70,7 (C'_3) ; 61,6 (C'_5) ; 40,4 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 210 $[B]^+$

m/e = 164 $[B-H-COOH]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 291 nm (ε_1 4944) ; 237 nm (ε_2 8041).

Spectre I.R. : $\delta\ (Csp_2-H)_{trans} = 970\ cm^{-1}$.

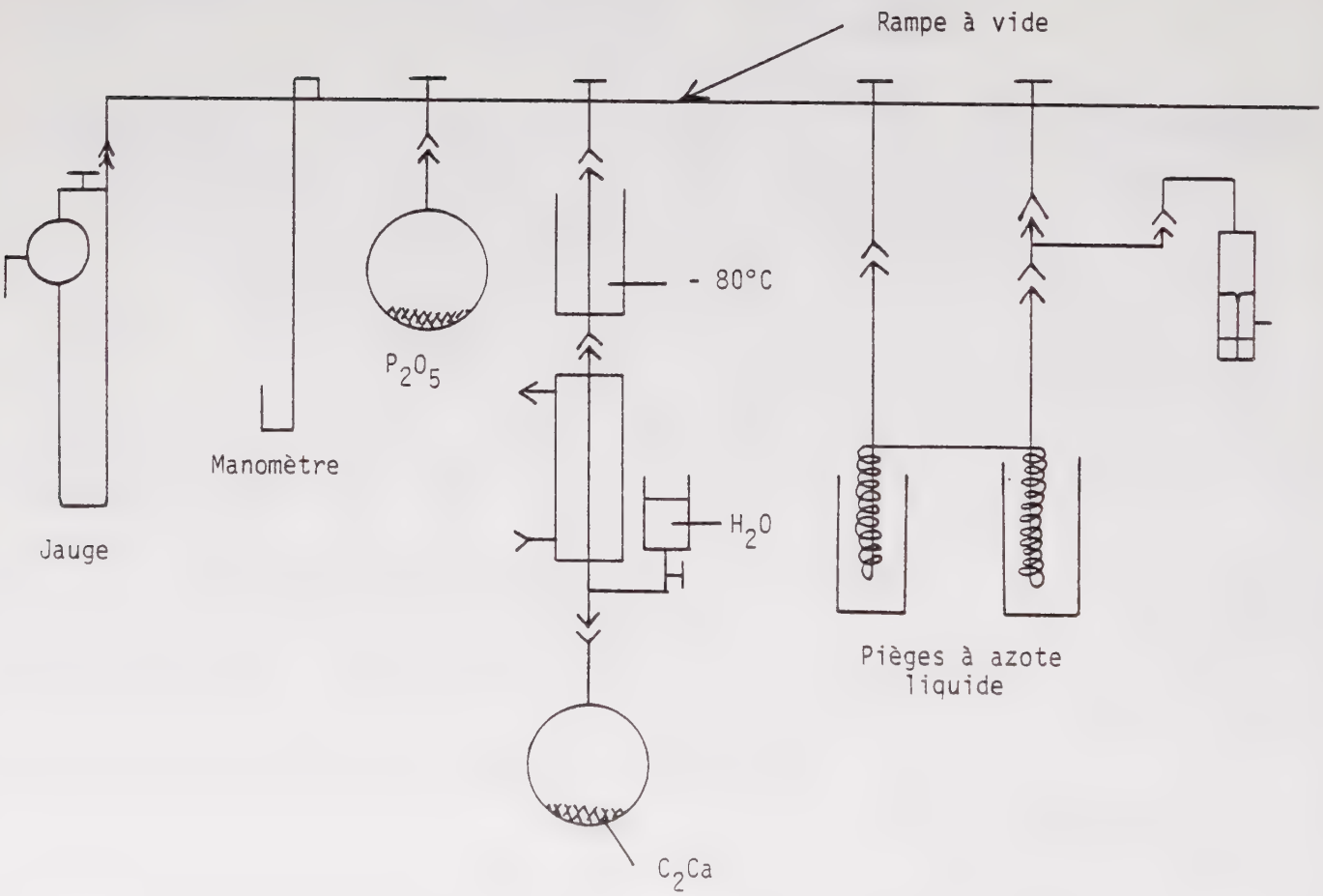
13 - Ethényl-5 dUrd 9 o

Cet essai a été réalisé à partir d'acétylène $^{14}C_2$ 1 o, préparé à partir de $^{14}CO_3Ba$ selon / 70 / :

$$2\ {}^{14}CO_3Ba + 5\ Ca \rightarrow {}^{14}C_2Ca + 2\ BaO + 4\ CaO$$

$${}^{14}C_2Ca + 2\ H_2O \rightarrow H^{14}C \equiv {}^{14}CH + Ca(OH)_2$$

1,210 g de ${}^{14}CO_3Ba$ (50 mCi/mM) et 2,8 g de Ca (granulométrie comprise entre 0,8 et 1,25 mm) sont intimement mélangés et placés dans un tube pyrex épais de 20 mm de diamètre. On recouvre le mélange de 0,5 g de Ca. On purge le tube à l'argon pendant 3 heures, puis on le chauffe à la flamme jusqu'à ignition. Après refroidissement, on introduit le bout de tube contenant le carbure dans le ballon pour hydrolyse et on utilise le montage suivant pour piéger l'acétylène marqué :



L'acétylène est ainsi piégé dans deux "by-pass", puis séché plusieurs fois sur P_2O_5 avant d'être jaugé.

Le rendement de la réaction est de 93 %.

L'acétylène actif est ensuite dilué avec de l'acétylène "blanc" pour obtenir un traceur à 10 mCi/mM.

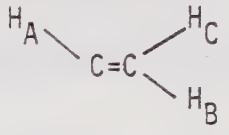
4 mM d'acétylène $^{14}C_2$ 1 o sont transférées sous vide, dans un ballon contenant 4 mM de réactif de Schwartz 10 et 15 ml de benzène, refroidis à -78°C. On laisse remonter la température dans le ballon et on agite 3 heures.

On opère ensuite, comme pour les nucléosides précédents.

Après purification, on obtient 210 mg de produit 9 o et une activité de 8,25 mCi, soit un rendement de 83 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 10,1 (s,1H,N-H) ; 8,5 (s,1H,H_6) ; 6,75 (d de d,1H,

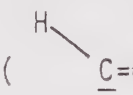


, J_{AB} = 16 Hz, J_{AC} = 10 Hz) ;

6,5 (t,1H,H'_1) ; 6,25 (d de d,1H,H_B, J_{BC} = 3 Hz) ;
5,7-5,3 (m,3H,3'OH + 5'OH + H_C) ; 4,5 (m,1H,H'_3) ;
4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,85 (m,2H,H'_5) ; 2,3 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 163,0 (C_4) ; 150,4 (C_2) ; 136,6 (C_6) ;



134,7 ($\underline{C}=CH_2$) ; 131,3 ($=\underline{C}H_2$) ; 115,9 (C_5) ;

87,9 (C'_4) ; 84,7 (C'_1) ; 70,7 (C'_3) ; 61,3 (C'_5) ;
40,1 (C'_2).

Spectre de masse : m/e = 254 $[M]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 288 nm (ε_1 7239) ; 235 nm (ε_2 9736).

Spectre I.R. : δ (sp_2-H) : 2 bandes 915 cm^{-1} et 985 cm^{-1}.
groupe vinylique

Spectres conformes à la littérature / 1 /.

14 - (Hexenyl-3)-5 dUrd 9 p

Mêmes conditions opératoires, à partir de 328 mg (4 mM) d'Hexyne-3 1 p. Contrairement aux essais précédents, le catalyseur utilisé se compose de 136 mg de chlorure de zinc anhydre (1 mM) et de 58 mg de $Pd(P\Phi_3)_4$ (0,05 mM) dissous dans 5 ml de THF anhydre.

Après puriion, on obtient 201 mg de produit 9 p, soit un rendement de 65 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,15 (s,1H,H_6) ; 6,5 (t,1H,H'_1) ; 5,9 (t,1H, =C(CH_2'-)(H) ; $J_{HH'}$ = 7,5 Hz) ; 5,5 (d,1H,3'OH) ; 5,25 (t,1H,5'OH) ; 4,5 (m,1H,H'_3) ; 4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,8 (m,2H,H'_5) ; 2,6-2,0 (m,6H,H'_2 + 2 CH_2) ; 1,1-0,8 (m,6H,2CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,9 (C_4) ; 150,4 (C_2) ; 136,9 (C_6) ; 134,8 (>C=C(H)<) ; 131,7 (=C(H)<) ; 116,2 (C_5) ; 87,7 (C'_4) : 84,8 (C'_1) ; 70,8 (C'_3) ; 61,5 (C'_5) ; 40,3 (C'_2) ; 21,9-21,1 (2CH_2) ; 14,6-13,5 (2CH_3).

Spectre de masse : m/e = 310 $[M]^+$
m/e = 194 $[B]^+$
m/e = 165 $[B-C_2H_5]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 271 nm (ε_1 7045) ; 223,5 nm (ε_2 11272).

15 - [(Dicarboéthoxy-1,4) butényl-2] -5 dUrd 9 q

Mêmes conditions opératoires que dans l'essai précédent, à partir de 680 mg de butyndioate d'éthyle (4 mM) 1 q.

Après purification, nous obtenons 234 mg de produit 9 q, soit un rendement de 59 %.

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,15 (s,1H,H_6) ; 6,85 (s,1H, C=C H) ;
6,3 (t,1H,H'$_1$) ; 5,35 (d,1H,3'OH) ; 5,05 (t,1H,5'OH) ;
4,55-4,05 (m,5H,H'$_3$ + 2 CH_2) ; 3,9 (m,1H,H'$_4$) ;
3,65 (m,2H,H'$_5$) ; 2,2 (m,2H,H'$_2$) ; 1,2 (m,6H,2CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 165,5-164,5 (- C(=O)OC$_2$H$_5$) ; 161,3 (C_4) ; 150,0 (C_2) ;
140,9 (C_6) ; 136,3 (>C=) ; 119,1 (>C=C< H) ;
107,6 (C_5) ; 87,6 (C'$_4$) ; 84,2 (C'$_1$) ; 70,1 (C'$_3$) ;
61,2 (C'$_5$) ; 60,7-60,2 (2 CH_3) ; 40,0 (C'$_2$) ; 13,7 (2CH_3).

Spectre de masse : m/e = 281 $[B-H]^+$
m/e = 208 $[B-H-COOC_2H_5]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 167,5 nm (ε_1 7604) ; 207,5 (ε_2 14981).

Spectre I.R. : ν (C(=O)-O-C) : 1195 cm^{-1}.

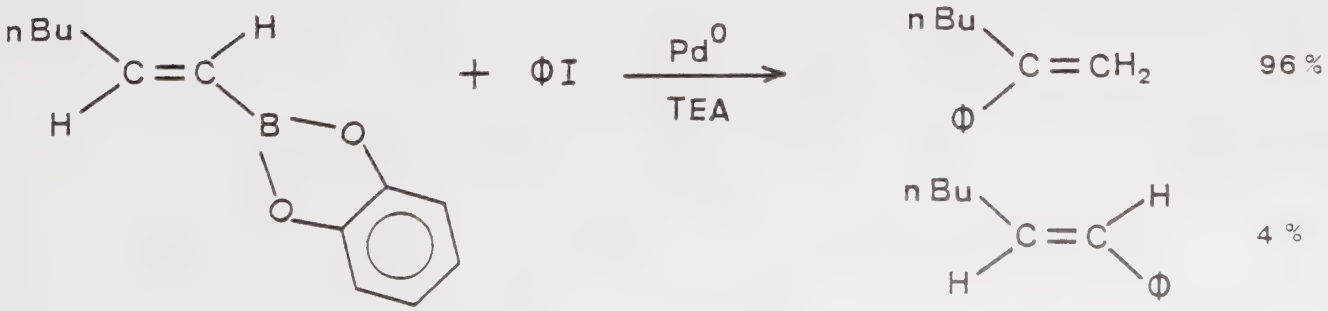
CHAPITRE IV

Essais d'obtention d'(alkyl-1 vinyl)-5 désoxy-2' uridines par couplages d'alcénylboranes avec l'iodo-5 O-3',5'-bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine, catalysés par des complexes organopalladiés

- INTRODUCTION

La (chloro-1 vinyl)-5 dUrd est, à notre connaissance, le seul dérivé vinylique de ce type (substitution sur le carbone éthylénique en α du C-5, seulement). Ce composé présente une activité antitumorale contre une souche leucémique (L1210) / 107 /. Aussi nous a-t-il semblé intéressant de synthétiser une série d'(alkyl-1 vinyl)-5 dUrd.

SUZUKI / 71, 72 /, récemment, a couplé des alcénylboranes avec l'iodobenzène ou des halogénures éthyléniques, en présence de complexe du palladium. Il a obtenu aussi avec de bons rendements et de façon très stéréosélective des phényl-2 alcènes-1 et des alkyl-2 alcadiènes-1,3.

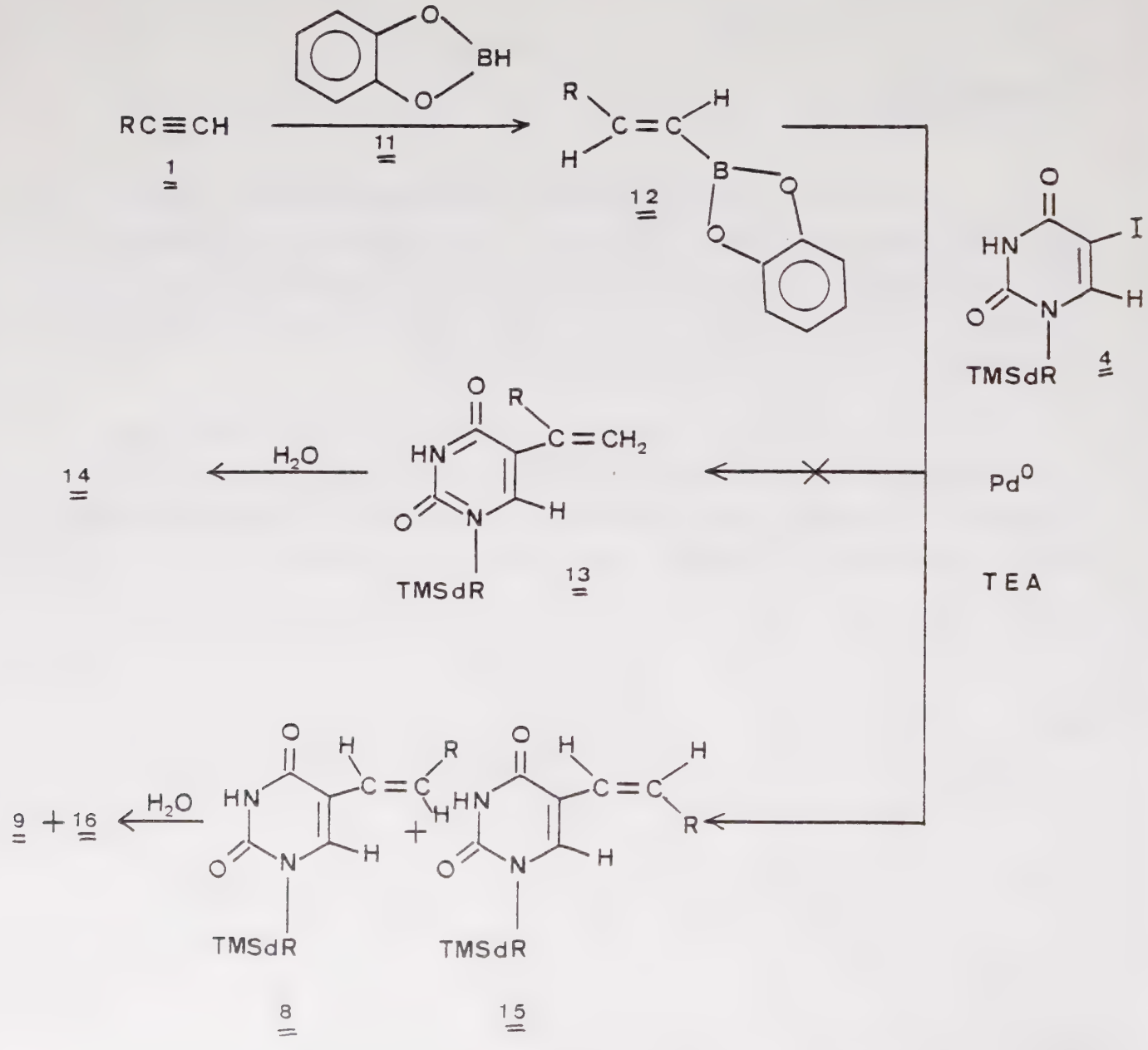


(Rendement global 94 %)

Nous avons eu l'idée d'appliquer cette synthèse originale pour obtenir une nouvelle série de nucléosides.

Dans ce but, nous avons couplé l'iodo-5 dUrd disilylée 4, en présence d'un organopalladié ou du noir de palladium, avec un alcényl-1 borane 12 / 71-74 / obtenu par hydroboration de l'alcyne 1 par le catécholborane 11 / 75, 76 /.

Mais, au lieu d'obtenir le nucléoside silylé attendu 13, nous avons obtenu un mélange de deux isomères 8 et 15 : les (E) et (Z) alcényl-5 dUrd silylées qui, après hydrolyse, ont conduit aux nucléosides correspondants.

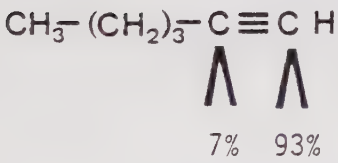


4.1 - Hydroboration des alcynes par le catécholborane

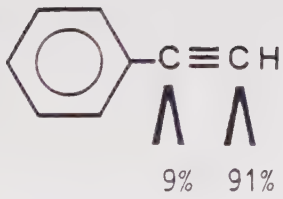
L'hydroboration des alcynes terminaux par le catécholborane / 75, 76 / s'effectue en 1 heure, à 70°C, avec un bon rendement, pour des quantités stoechiométriques de produits et en absence de solvant.

L'hydroboration est stéréosélective et régiosélective, elle se fait par une cis-addition de B-H sur la triple liaison. L'atome de bore se fixe de préférence sur le carbone terminal, pour donner le trans-vinylborane correspondant.

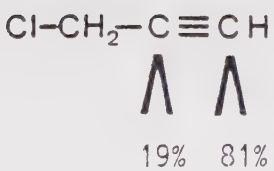
Les effets stériques et électroniques des substituants influent cependant sur la régiosélectivité de cette addition :



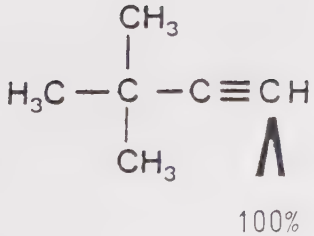
(rendement : 75 %)



(rendement : 85 %)



(rendement : 82 %)



(rendement : 85 %)

4.2 - Réaction de couplage de l'alcénylborane avec l'iodo-5 dUrd silylée 4

En s'inspirant des conditions expérimentales de la littérature / 71 /, l'alcénylborane 12 est additionné à un mélange de diméthylformamide et de triéthylamine contenant l'iodo-5 dUrd silylée 4 et le catalyseur au palladium (Pd°). Le mélange réactionnel est agité à 80°C pendant 20 heures.

Cette réaction de couplage ne conduit pas au nucléoside attendu 13 mais aux deux isomères 8 et 15 ((E) et (Z)) dont la structure de l'insaturation a été confirmée par RMN et I.R.

Nous avons vérifié les résultats de SUZUKI avec l'iodobenzène et Pd $(P\phi_3)_4$ (la reproduction des résultats nécessite de la DMF fraîchement distillée). L'iodo-5 dUrd se comporte donc différemment de l'iodobenzène.

4.2.1 - Mécanismes de réaction

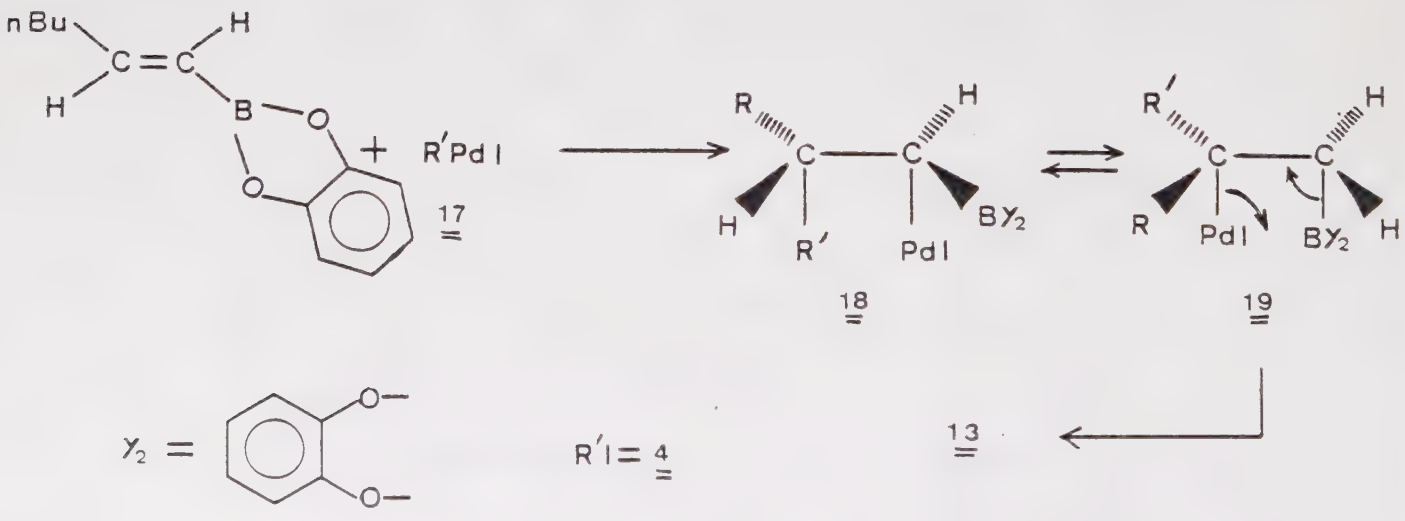
La première étape est toujours une addition oxydante de l'iodo-5 dUrd silylée 4 sur le palladium / 71 / :

$$R'I + Pd\,(P\phi_3)_4 \longrightarrow R'PdI\,(P\phi_3)_2 + 2\,P\phi_3$$

$$R'I + Pd° \longrightarrow R'PdI$$

Elle est commune aux mécanismes de réaction suivants :

4.2.1.1 - Mécanisme attendu / 71 /

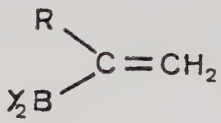


On a une attaque nucléophile du groupe dUrd silylée, par le carbone C-5, sur le carbone le plus électrophile de la double liaison de l'oléfine 12, pour donner 18 qui s'isomérise en 19 / 77-79 /. Puis par élimination de $IPdBY_2$, on obtient à partir de 19 le nucléoside 13.

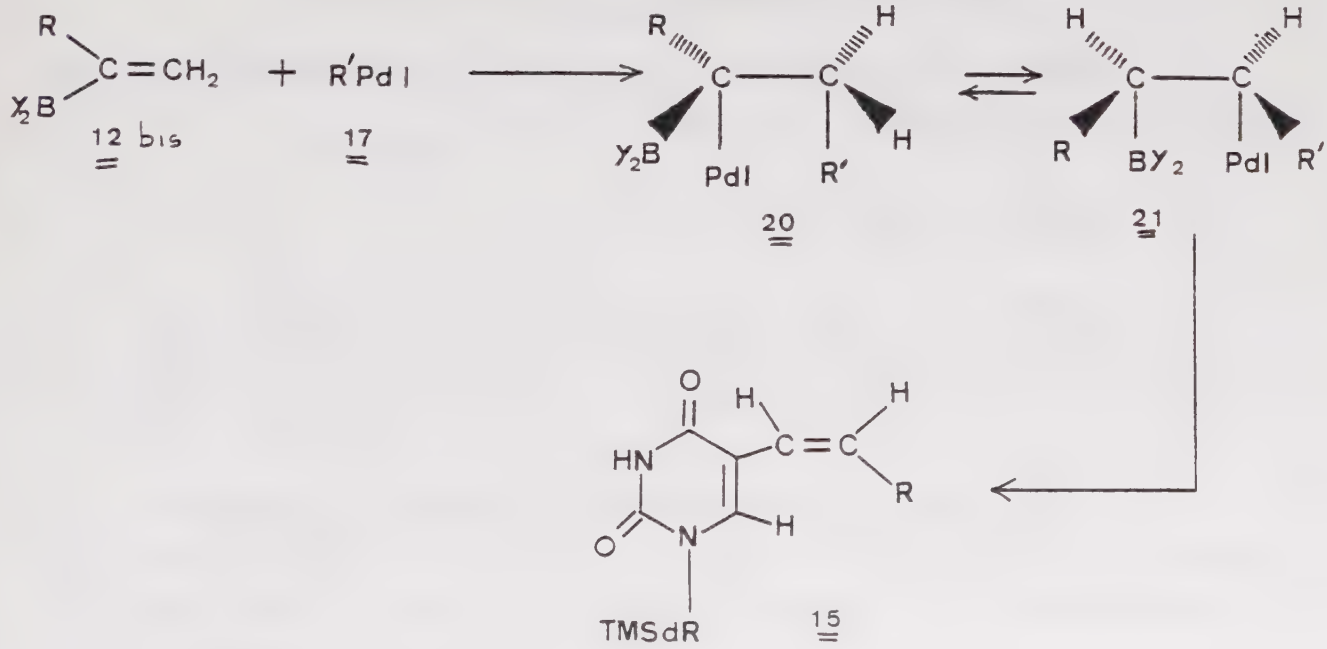
En fait le nucléoside 13 n'a jamais pu être obtenu par cette réaction de couplage.

4.2.1.2 - Mécanismes éventuels conduisant au (Z) alcényl-5 dUrd 15

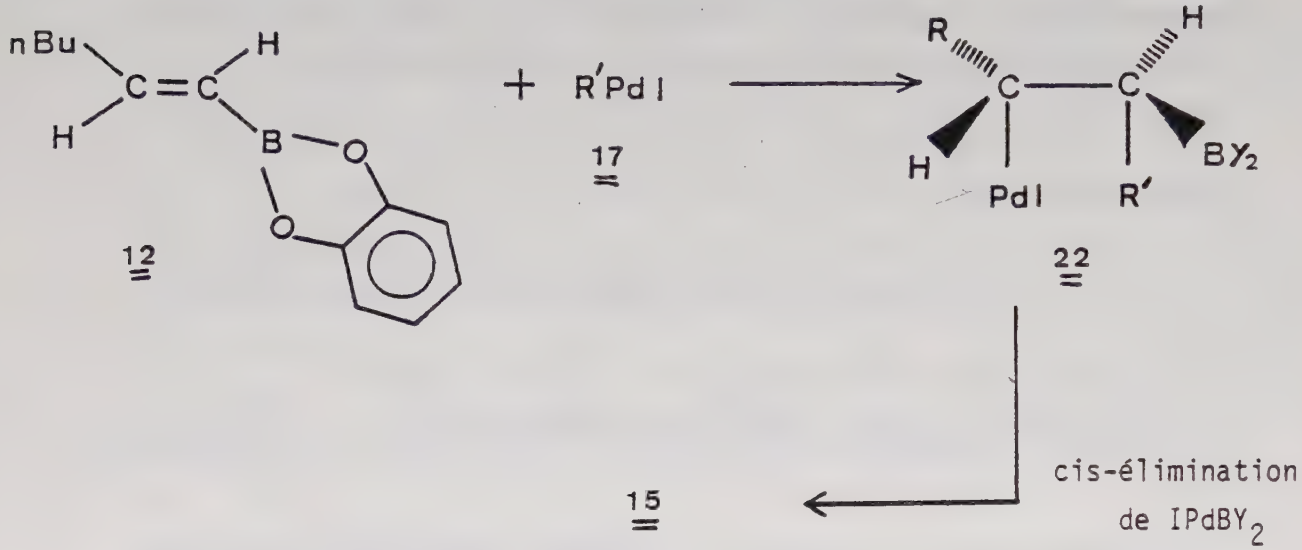
a) Partant du produit minoritaire d'hydroboration



un mécanisme semblable au précédent, se composant d'une addition du carbone C-5 sur le carbone le plus électrophile de la double liaison de l'oléfine 12 bis pour donner l'intermédiaire 20 qui s'isomérise en 21. Puis une cis-élimination de $IPdBY_2$, nous conduit à 15.



b) Une attaque opposée du complexe organopalladié R'PdI 17 sur 12 selon le schéma suivant, nous conduit aussi à 15 :



L'emploi de catécholborane deutérié aurait pu fournir une indication sur le mécanisme a ou b suivant la position du deutérium par rapport à l'insaturation : même côté que dUrd si l'on admet le mécanisme a), côté opposé si l'on admet le mécanisme b).

4.2.1.3 - Mécanisme conduisant à l'(E) alcényl-5 dUrd 8

Partant de l'intermédiaire 22 une trans-élimination de $IPdBY_2$ nous conduit au nucléoside 8.

4.2.2 - Influence du temps de réaction

L'influence du temps de réaction a été mesurée dans le cas du couplage de l'hexenylborane 12 a avec l'iodo-5 dUrd silylée 4. La température de réaction était de 80°C et le catalyseur du noir de palladium (Fluka).

Les résultats sont consignés dans le Tableau 1. Le rendement indiqué est calculé par RMN du proton en mesurant les intensités respectives des protons H_6 de 4 et (8 + 15) a.

TABLEAU 1

t (heures)	Rendement ($\underline{8}$ + $\underline{15}$) a (%)
3	12
5	22
20	27
30	28

Le rendement maximum de la réaction est pratiquement atteint au bout de 20 heures.

4.2.3 - Influence du catalyseur

Lors du couplage de l'héxénylborane $\underline{12}$ a avec l'iodo-5 dUrd silylée $\underline{4}$, nous avons noté que, toutes conditions égales par ailleurs, le noir de palladium donnait un meilleur rendement que $Pd(P\phi_3)_4$.

TABLEAU 2

Catalyseur	Rendement ($\underline{8}$ + $\underline{15}$) a (%)
Noir de palladium (*)	29
Noir de palladium (FLUKA)	27
$Pd(P\phi_3)_4$	20

Rendement calculé comme précédemment par RMN du proton

(*) Préparé avant la réaction par réduction du diacétate de palladium par le diborane.

Essais réalisés avec 5 % de catalyseur.

A la vue de ces résultats, nous avons utilisé pour toutes les réactions de couplage, le noir de palladium (Fluka) plus facile d'emploi que celui fabriqué par réduction de $Pd(OAC)_2$ et donnant sensiblement les mêmes résultats.

4.3 - Hydrolyse des nucléosides silylés 8 et 15

L'hydrolyse est réalisée par un mélange eau-méthanol. Après évaporation, le produit brut est purifié.

4.4 - Purifications

Une première purification par chromatographie liquide moyenne pression (10 bars) sur une colonne de silice "type 60 H", avec comme éluant le mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15) nous permet d'isoler un mélange des deux isomères 9 et 16.

Pour séparer ces deux isomères 9 et 16 nous avons eu recours :

- soit à une deuxième purification par chromatographie liquide moyenne pression, sur une colonne de silice greffée type C 18 avec comme éluant un mélange eau-méthanol (60-40) ;
- soit à une deuxième purification par HPLC préparative (appareil DU PONT) sur une colonne de silice greffée type ZORBAX-C8 avec, comme éluant, un mélange eau-méthanol (55-45).

4.5 - Caractérisation des composés (E) et (Z)

La configuration de l'insaturation a été déterminée par :

- la RMN du proton en mesurant la constante de couplage J_{AB} des protons éthyléniques :

$J_{AB} \approx 15$ Hz pour les composés (E) 9

$J_{AB} \approx 11$ Hz pour les composés (Z) 16

- l'infra-rouge, suivant la place de la bande δ (Csp_2-H).

4.6 - Rendements

RC≡CH 1	ρ_1 (8 + 15) (%)	ρ_2 (9 + 16) (%)	ρ_3 (16) (%)	ρ_3 (9) (%)
$CH_3-(CH_2)_3-C\equiv CH$ 1 a	27	19	6	9
$CN-(CH_2)_3-C\equiv CH$ 1 d	28	18	7	8
$Cl-(CH_2)_3-C\equiv CH$ 1 c	23	15	5	8

ρ_1 calculé par RMN comme précédemment, ρ_2 rendement après première purification, ρ_3 rendement après deuxième purification.

- CONCLUSION

Le couplage d'alcénylboranes, obtenus par action du catécholborane sur un alcyne, avec l'iodo-5 dUrd silylée n'a pas permis d'obtenir les (alkyl-1 vinyl)-5 dUrd attendus et nous a conduit à des (E) et (Z) alcényl-5 dUrd.

Les composés (Z) ont été obtenus pour la première fois.

Les conditions expérimentales de la réaction n'ont été que partiellement optimisées, vu le moindre intérêt biologique des composés (Z) (voir Chapitre VI et Introduction Chapitre III) par rapport aux composés (E) déjà obtenus précédemment avec de bons rendements.

Des mécanismes de réaction pouvant conduire aux dérivés (E) et (Z) ont été proposés, mais n'ont pas été vérifiés.

Nous n'avons pas trouvé d'explications aux différences de réactions entre la iodo-5 dUrd et l'iodobenzène.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - (E) et (Z) (Hexényl-1)-5 dUrd 9 a et 16 a

164 mg (2 mM) d'Hexyne-1 1 a et 183 mg (2 mM) de catécholborane sont maintenus, sous agitation, à 80°C pendant 1 heure.

Puis on ajoute l'alcénylborane 12 a, préparé ci-dessus, dans un ballon contenant : 7 ml de DMF anhydre fraîchement distillée ; 1,3 ml de TEA anhydre, 500 mg (1 mM) d'iodo-5 dUrd disilylée 4 selon / 31 / et 5,5 mg de noir de palladium (Fluka). On laisse le mélange réactionnel sous agitation à 80°C, pendant 20 heures. Puis, après refroidissement, on dilue le mélange dans l'éther, lave la solution éthérée par de l'eau saturée en chlorure d'ammonium. On évapore la solution organique puis on l'hydrolyse par un mélange eau-méthanol (50-50) pendant une nuit.

Après filtration sur "MILLIPORE" (Téflon 5 µ) et évaporation sous vide on purifie le produit brut obtenu par chromatographie liquide moyenne pression (10 bars) sur une colonne de silice MERCK type "60 H" éluée par un mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15).

Après purification on obtient 59 mg de mélange 9 a et 16 a, soit un rendement de 19 %.

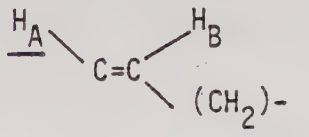
Après une seconde purification, sous 10 bars, utilisant une colonne de silice greffée type C 18 éluée par un mélange eau-méthanol (60-40), on obtient respectivement 28 mg et 18 mg de 9 a et 16 a.

(E) (Hexenyl-1)-5 9 a : Spectres déjà décrits p. 62.

(Z) (Hexenyl-1)-5 dUrd 16 a :

Spectre RMN ^1H (DMSO deutérié)

δ (ppm) : 8,15 (s,1H,H_6) ; 6,5 (t,1H,H'_1) ; 6,3 (d,1H,



J_{AB} = 11,4 Hz) ; 5,85 (m,1H,H_B) ; 5,5 (d,1H,3'OH) ; 5,25 (t,1H,5'OH) ; 4,5 (m,1H,H'_3) ; 4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,7 (m,2H,H'_5) ; 2,2 (m,4H,H'_2 C=C-CH_2)- ; 1,4 (m,4H,CH_2-CH_2-CH_4) ; 0,9 (t,3H,CH_3).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 162,8 (C_4) ; 149,5 (C_2) ; 137,1 (C_6) ; 132,6-119,1 (C éthyléniques) ; 110,1 (C_5) ; 87,3 (C'_4) ; 84,2 (C'_1) ; 70,1 (C'_3) ; 61,0 (C'_5) ; 40,4 (C'_2) ; 31-27,6-21,6 ($(CH2)_3$) ; 13,7 (CH_3).

Spectre I.R. : $\delta\ (Cps_2\text{-}H)_{Cis}$: 750 cm^{-1}.

2 - (E) et (Z) (chloro-5-pentenyl-1)-5 dUrd 9 c et 16 c

Même mode opératoire que précédemment à partir de 205 mg (2 mM) de chloro-5 pentyne-1 1 c.

Après double purification, nous obtenons respectivement 16 mg et 26 mg de 16 c et 9 c.

(E) (Chloro-5 pentenyl-1)-5 dUrd 9 c : Spectres décrits p.64

(Z) (Chloro-5 pentenyl-1)-5 dUrd 16 c

Spectre RMN ^{13}C (Réf. DMSO à 39,6 ppm)

δ (ppm) : 163,4 (C_4) ; 150,6 (C_2) ; 138,2 (C_6) ; 131,0-120,4 (C éthyléniques) ; 111,6 (C_5) ; 88,3 (C'_4) ; 85,1 (C'_1) ; 71,0 (C'_3) ; 61,7 (C'_5) ; 45,4 ($\underline{C}H_2Cl$) ; 40,6 (C'_2) ; 32,6-30,8 (C=C-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$).

Spectre I.R. : δ $(Cps_2\text{-}H)_{Cis}$: 750 cm^{-1}.

3 - (E) et (Z) (Cyano-5 pentenyl-1)-5 dUrd 9 d et 16 d

Même mode opératoire que précédemment à partir de 186 mg (2 mM) de cyano-5 pentyne-1 1 d.

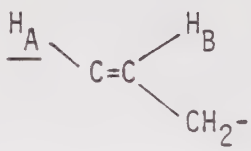
Après double purification nous obtenons respectivement 26 mg et 22 mg de 9 d et 16 d.

(E) (Cyano-5 pentenyl-1)-5 dUrd 9 d : Spectres décrits p. 65.

(Z) (Cyano-5 pentenyl-1)-5 dUrd 16 d

Spectre RMN ^{1}H (méthanol deutérié)

δ (ppm) : 8,1 (s,1H,H_6) ; 6,4 (t,1H,H'_1) ; 6,2 (d,1H,



J_{AB} = 11,2 Hz) ; 5,65 (m,1H,H_B) ; 4,35 (m,1H,H'_3) ; 3,9 (m,1H,H'_4) ; 3,7 (m,2H,H'_5) ; 2,4-2,0 (m,6H,H'_2 + C=C-$\underline{C}H_2$-$\underline{C}H_2$) ; 1,7 (m,2H,$\underline{C}H_2$-CN).

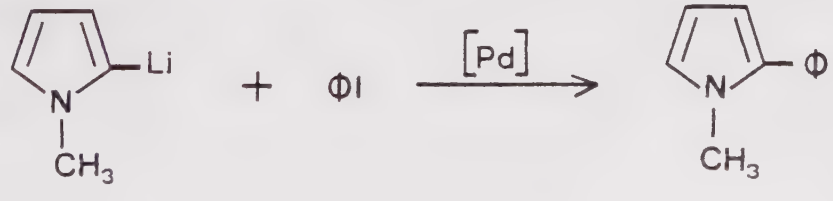
Spectre I.R. : δ $(Csp_2\text{-}H)_{Cis}$ = 755 cm^{-1}.

CHAPITRE V

Réactions de couplage d'organozinciques cycliques ou hétérocycliques avec l'iodo-5 O-3',5' bis (triméthylsilyl) désoxy-2' uridine, catalysées par des complexes organopalladiés

- INTRODUCTION

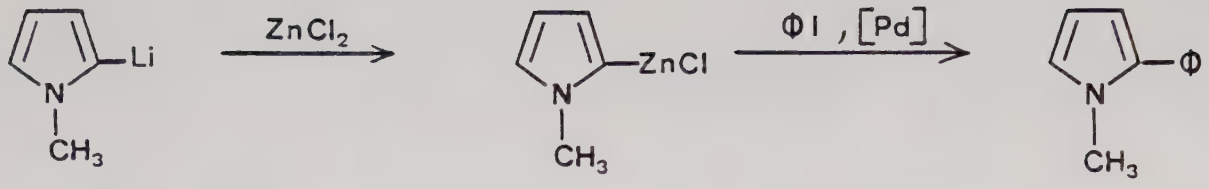
Dans la littérature, on ne trouve qu'un nombre limité de méthodes permettant l'arylation ou l'hétéroarylation de composés hétérocycliques. Ces réactions de couplage faisant intervenir divers organométalliques (cuivre, magnésium, lithium) et des complexes du palladium ou du nickel ne conduisent pas nécessairement à un seul produit de couplage / 83 / et n'offrent pas toujours de bons rendements :

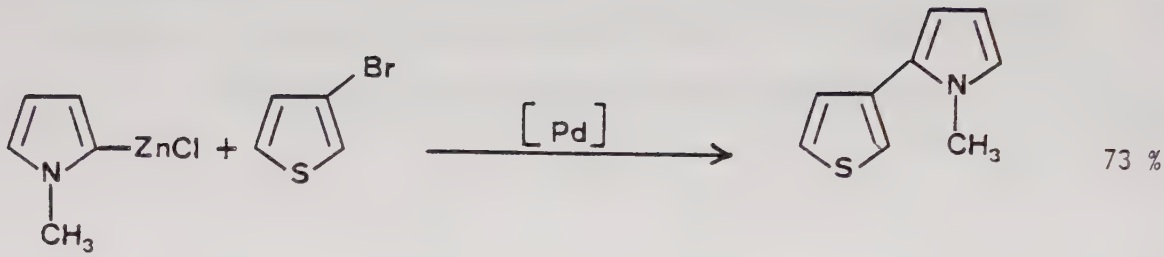


/ 80 /

29 %

KUMADA / 80 / a réalisé des couplages catalytiques entre l'organozincique du méthyl-1 pyrrol-2 yle et des halogénures aryliques ou hétéroaromatiques avec de bons rendements. L'organozincique était obtenu simplement par transmétalation de l'organolithien par le chlorure de zinc.

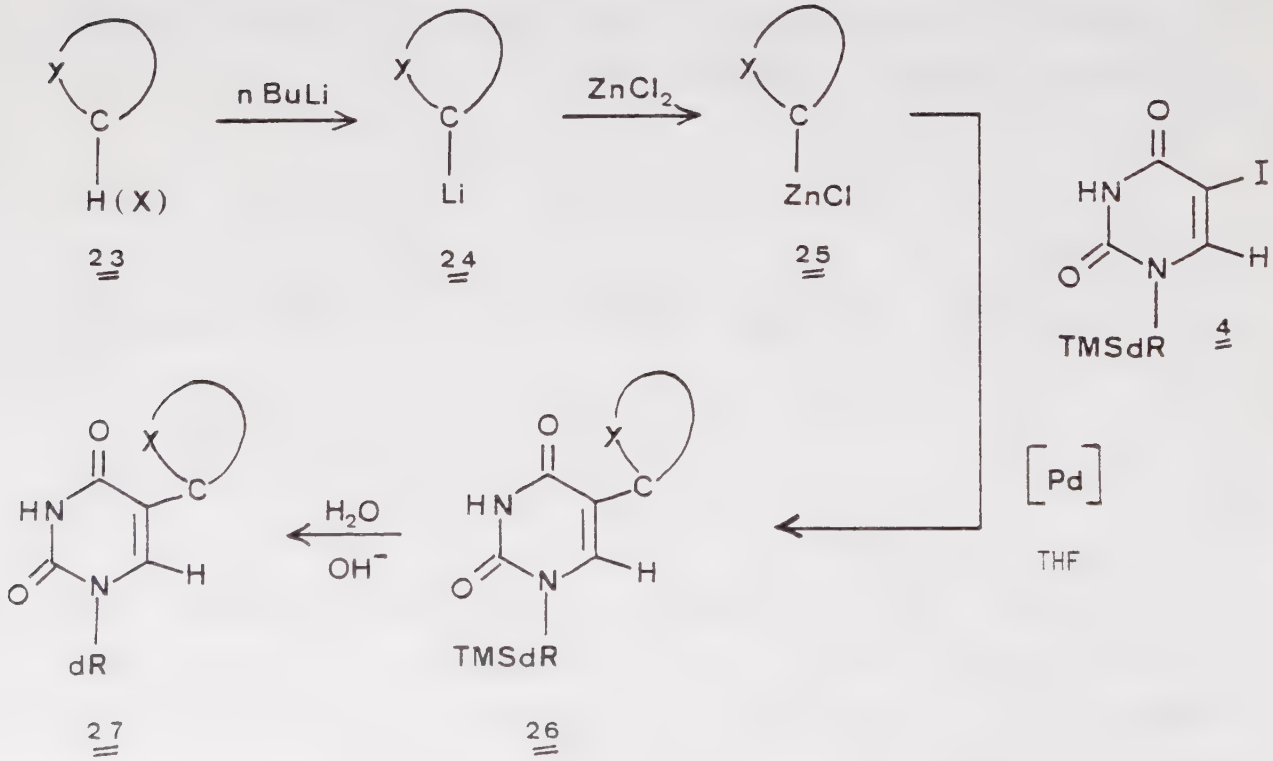




Nous avons eu l'idée d'appliquer cette synthèse originale de couplage entre cycles ou hétérocycles à l'iodo-5 dUrd, afin d'obtenir une série de nucléosides entièrement nouveaux.

Nous avons repris les hétérocyles utilisés par KUMADA et en avons essayé quelques autres. Dans l'ensemble, la méthode est apparue aléatoire, fonction de l'hétérocycle employé.

Nous avons opéré suivant le schéma de synthèse :



5.1 - Lithiations des composés cycliques ou hétérocycliques 23

Nous avons opéré par lithiation directe de certains protons ou par échange halogène-lithium à partir de dérivés halogénés cycliques ou hétérocycliques / 81 /.

Les différents essais sont consignés dans le Tableau 1.

5.2 - Préparation des organozinciques 25 / 80 /

Les organozinciques présentant des avantages (§ 1.1) sur les lithiens ou magnésiens dans ce type de réaction de couplage, nous sommes passés des organolithiens formés précédemment aux organozinciques correspondants.

Après addition de l'agent de lithiation, on laisse le mélange réactionnel 15 mn à la même température puis on laisse la température remonter jusqu'à - 30°C. Après 15 mn d'agitation à cette température, on additionne le chlorure de zinc anhydre dissous dans du THF et on laisse remonter la température jusqu'à la température ambiante. On agite pendant 1 h 30 mn.

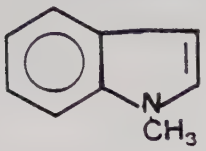
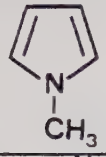
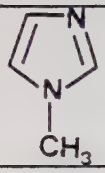
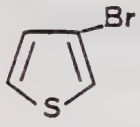
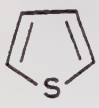
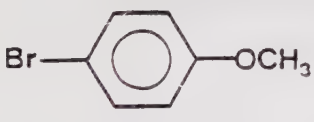
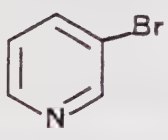
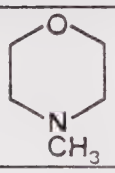
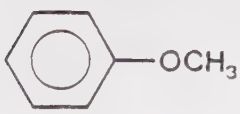
5.3 - Réaction de couplage des organozinciques 25 avec l'iodo-5 dUrd silylée 4

L'iodo-5 d'Urd silylée 4 selon / 31 / et le catalyseur au palladium, en solution dans le THF sont ajoutés à l'organozincique 25 à la température ambiante. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures.

Les résultats sont consignés dans le Tableau 2.

On observe que sauf dans le cas du N-Méthylindole 23 a avec $PdCl_2(P\phi_3)_2$ comme catalyseur, les rendements obtenus en 26 sont faibles ou nuls.

TABLEAU 1

Composés 23		Agent de lithiation (solvant)	Position de lithiation	Température °C	Réf.
	N-Méthylindole 23 a	n-BuLi (THF)	2	- 78	84
	N-Méthylpyrrole 23 b	t-BuLi (THF)	2	- 78	80
	N-Méthylimidazole 23 c	n-BuLi (Et_2O)	2	0	85
	Bromo-3 thiophène 23 d	n-BuLi (Et_2O)	3	- 70	86
	Thiophène 23 e	n-BuLi (Et_2O	2	- 78	87
	p.Bromoanisole 23 f	n-BuLi (THF)	4	- 78	81
	Bromo-3 pyridine 23 g	n-BuLi (Et_2O)	3	- 35	88
	N-Méthylmorpholine 23 h	n-BuLi (THF)	2	- 78	(*)
	Anisole 23 e	n-BuLi (Et_2O)	2	- 78	89

(*) Dans le cas de la N-Méthylmorpholine n'ayant pas trouvé de référence dans la littérature sur sa lithiation, nous avons opéré comme pour le N-Méthylpyrrole suivant / 80 /.

TABLEAU 2

Substrats	23	Catalyseur	(%)	Rendement** en 26 (%)
N-Méthylindole	23 a	$Pd(P\phi_3)_2 Cl_2$	(5)	50
		$PdCl_2$ (dppb)	(5)	10
		$PdCl_2$ (dppf)	(5)	7
		$NiCl_2$ (dppe)	(5)	8
N-Méthylpyrrole	23 b	* $PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	0
		* $PdCl_2$ (dppb)	(5)	0
		$PdCl_2$ (dppf)	(5)	0
		$PdCl_2$ $(\phi CN)_2$	(5)	0
		$PdCl_2$ $(P\phi_3)_2$	(10)	0
N-Méthylimidazole	23 c	* $PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	0
		$PdCl_2$ (dppb)	(5)	0
		$PdCl_2$ (dppf)	(5)	0
		$PdCl_2$ $(\phi CN)_2$	(5)	0
Bromo-3 Thiophène	23 d	$PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	12
		$PdCl_2$ (dppb)	(5)	0
Thiophène	23 e	$PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	21
p-Bromoanisole	23 f	$PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	8
		$PdCl_2$ (dppb)	(5)	0
Bromo-3 pyridine	23 g	$PdCl_2(P\phi_3)_2$	(5)	0
		$PdCl_2$ (dppb)	(5)	0
		$PdCl_2$ $(\phi CN)_2$	(5)	0
N-Méthylmorpholine	23 h	$PdCl_2(P\phi_3)_2$		7
		$PdCl_2$ (dppb)		0
Anisole	23 i	$PdCl_2(P\phi_3)_2$		0

* Essais effectués à température ambiante pendant 20 heures et à 65°C pendant 2 heures.

** Rendement calculé par RMN du proton par intégration du proton H_6 de 26 et 4.

5.3.1 - Influence du catalyseur

Nous avons essayé plusieurs catalyseurs au cours de ces réactions de couplage. Certains sont commerciaux : $PdCl_2(P\phi_3)_2$, $PdCl_2(\phi CN)_2$, $NiCl_2$ (dppe) ; d'autres ont été préparés avant l'emploi : $PdCl_2$ (dppb), $PdCl_2$ (dppf) / 82 /.

On constate que c'est $PdCl_2(P\phi_3)_2$ qui donne les meilleurs résultats.

Le catalyseur $PdCl_2$ (dppb), qui, dans le cas du couplage entre l'iodobenzène et le N-méthylindole 23 a donné, d'après la littérature / 80 /, le meilleur rendement n'a pas été satisfaisant dans nos essais, pas plus que $Pd(Cl_2$ (dppf) (voir Tableau 2).

Cette différence de comportement des catalyseurs entre l'iodobenzène et l'iodo-5 dUrd silylée 4 s'explique peut être par l'encombrement stérique des ligands dppb et dppf qui empêcherait l'addition oxydante de l'iodo-5 dUrd silylée 4 sur le palladium.

5.3.2 - Influence de la température

D'après la littérature / 80 /, les temps de réaction sont beaucoup plus courts (de l'ordre d'une heure) quand la température de réaction est portée à la température d'ébullition du THF.

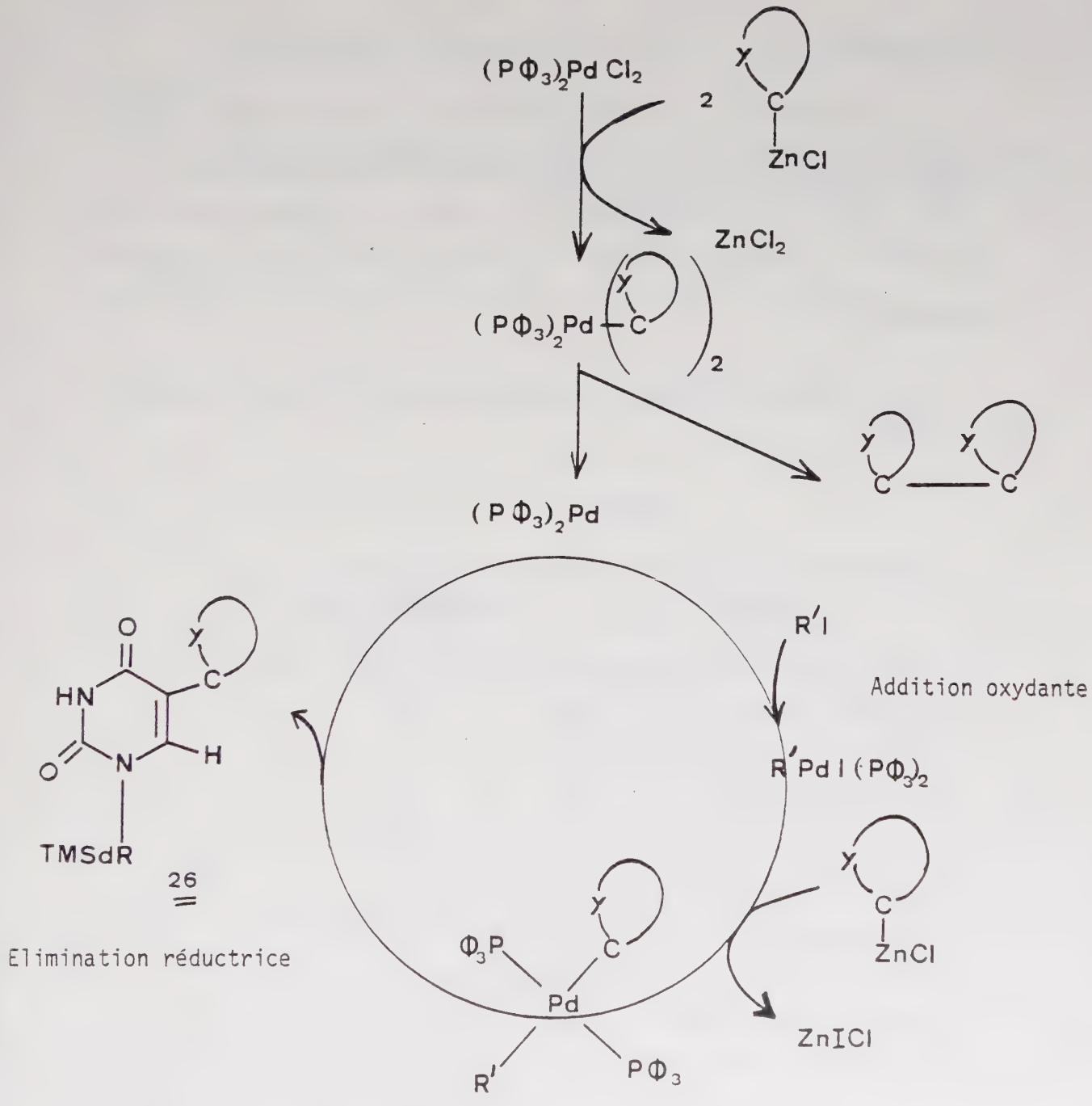
Nous n'avons effectué que trois essais à 65°C qui se sont révélés négatifs (voir Tableau 2, essais *), comme leurs homologues à température ambiante. Dans nos essais le rôle de la température semble minime.

5.3.3 - Mécanisme catalytique

Un cycle catalytique analogue à celui du § 1.3.4 / 30, 32-34 / peut s'appliquer dans ce cas.

Après une réduction préalable du palladium, se produit l'addition oxydante de l'iodo-5 dUrd silylée 4 sur le palladium, suivie d'une

substitution nucléophile de l'iode par l'anion formé à partir du cycle ou de l'hétérocyle. La réaction se termine par une élimination réductrice avec formation du produit de couplage et régénération du catalyseur.



R'I = 4

5.4 - Hydrolyse des nucléosides silylés 26

Selon / 80 / et d'après nos travaux précédents (§ 1.4), le milieu réactionnel a été hydrolysé en milieu alcalin, par un mélange eau-TEA (4 M).

5.5 - Purification

Les nucléosides 27 ont été purifiés par chromatographie liquide moyenne pression (10 bars) sur une colonne de silice type "60 H". L'éluant est un mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15).

5.6 - Rendements

Les rendements obtenus en nucléosides 27 isolés sont consignés dans le Tableau 3.

TABLEAU 3

Substrats 23		Rendement en 27 isolé (%)
N-Méthylindole	23 a	39
Bromo-3 thiophène	23 d	8
Thiophène	23 e	15
p-Bromoanisole	23 f	5
N-Méthylmorpholine	23 h	5

- CONCLUSION

Le couplage catalytique d'hétérocycle avec l'iodo-5 désoxy-2' uridine silylée est une voie de synthèse originale qui nous a permis d'obtenir de nouveaux nucléosides, jamais décrits jusqu'alors.

Les conditions expérimentales n'ont été que partiellement optimisées.

Cependant avec l'iodo-5 désoxy-2' uridine la méthode semble aléatoire et dépendre du cycle ou de l'hétérocycle mis en jeu ; nous n'avons pas trouvé d'explications satisfaisantes à cette différence de comportement entre l'iodo-5 désoxy-2' uridine et l'iodobenzène.

PARTIE EXPERIMENTALE

1 - (N-Méthylindol-2 yl)-5 dUrd 27 a

A 262 mg (2 mM) de N-méthylindole 23 a dissous dans 5 ml de THF anhydre, on ajoute à -78°C, goutte à goutte, 2 mM de n-butyllithium (solution à 1,5 M dans l'hexane). On laisse sous agitation pendant 15 mn à cette température, puis on laisse la température remonter jusqu'à -30°C. Après 15 mn d'agitation à cette température, on ajoute 275 mg (2 mM) de chlorure de zinc, dissous dans 6 ml de THF anhydre. On laisse la température remonter jusqu'à la température ambiante et on agite pendant 1 h 30.

A l'organozincique 25 a ainsi formé, on ajoute, à température ambiante, 500 mg (1 mM) d'Iodo-5 dUrd disilylée 4 et 35 mg (0,05 mM) de $PdCl_2(P\phi_3)_2$ dissous dans 5 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 20 heures.

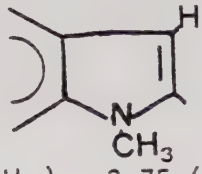
La solution obtenue est diluée dans 20 ml d'éther et lavée deux fois par une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase éthérée est évaporée sous vide puis hydrolysée, à température ambiante, par 50 ml d'une solution eau-triéthylamine (4 M) pendant une nuit.

Après hydrolyse, on recueille la phase aqueuse que l'on porte à sec puis purifie, par chromatographie liquide moyenne pression, sur une colonne de silice MERCK type "60 H", avec le mélange $CHCl_3$-MeOH (85-15) comme éluant.

On obtient après purification 140 mg de 27 a, soit un rendement de 39 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre RMN ^1H (Méthanol deutérié)

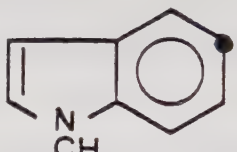
δ (ppm) : 8,2 (s,1H,H_6) ; 7,6-6,9 (m,4H, aromatiques) ;

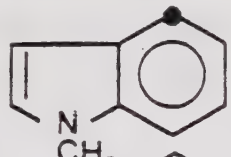
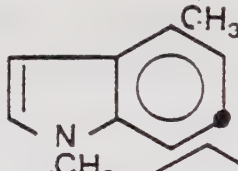
6,5 (s,1H, ) ; 6,35 (t,1H,H'_1) ; 4,4 (m,1H,H'_3) ;

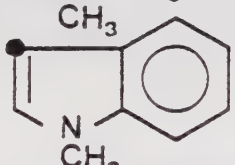
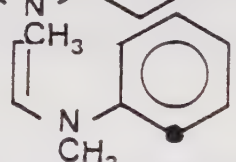
3,9 (m,1H,H'_4) ; 3,75 (m,2H,H'_5) ; 3,65 (s,3H,N-CH_3) ;

2,35 (m,2H,H'_2).

Spectre RMN ^{13}C (Réf. CD_3OD à 40 ppm)

δ (ppm) : 151,0 (C_2) ; 141,6 (C_6) ; 121,8 () ;

120,1  ; 118,2 ) ;

109,1  ; 102,9 ( ;

88,0 (C'_4) ; 85,9 (C'_1) ; 70,9 (C'_3) ; 61,2 (C'_5) ;

40,3 (C'_2) ; 30,0 (N-$\underline{C}H_3$).

Spectre de masse : m/e = 241 $\left[B \right]^+$

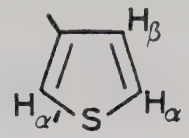
Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 271 nm (ε_1 12818) ; 222,5 nm (ε_2 32240).

2 - (Thiophène-3 yl)-5 dUrd 27 d

Même mode opératoire que précédemment, à partir de 326 mg de Bromo-3 thiophène 23 d, avec une température de lithiation de -70°C, dans l'éther.

Après purification, on obtient 25 mg de produit 27 d, soit un rendement de 8 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre RMN ^1H (Méthanol deutérie)

δ (ppm) : 8,65 (s,1H,H_6) ; 7,7 (d,1H, ) ;

7,5 (m,1H,H_{α}') ; 7,2 (d,1H,H_{β}) ; 6,4 (t,1H,H'_1) ;
4,5 (m,1H,H'_3) ; 4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,8 (m,2H,H'_5) ;
2,2 (m,2H,H'_2).

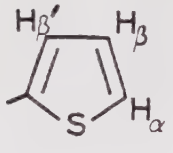
Spectre de masse : m/e = 310 $[M]^+$
m/e = 194 $[B]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

3 - (Thiophène-2 yl)-5 dUrd 27 e

Même mode opératoire que précédemment à partir de 168 mg (2 mM) de thiophène 23 e et une température de lithiation de -78°C.

Après purification, on obtient 46 mg du produit attendu 27 e, soit un rendement de 15 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre RMN ^1H (Méthanol deutérie)

δ (ppm) : 8,55 (s,1H,H_6) ; 7,45-7,25 (m,2H, ) ;

7,0 (d de d,1H,H) ; 6,35 (t,1H,H'_1) ; 4,45 (m,1H,H'_3) ;
4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,8 (m,2H,H'_5) ; 2,3 (m,2H,H'_2).

Spectre de masse : m/e = 310 $[M]^+$
m/e = 194 $[B]^+$
m/e = 117 $[dR]^+$

Spectre U.V. : λ max (MeOH) : 317 nm (ε_1 9953) ; 260 nm (ε_2 10214).

4 - (Méthoxy-4 phényl)-5 dUrd 27 f

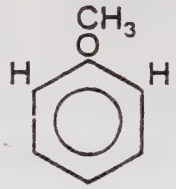
Même mode opératoire que pour 27 a, à partir de 374 mg (2 mM) de p-Bromoanisole 23 f.

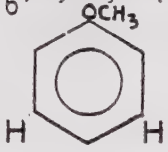
Pour éviter une lithiation en position 2 et favoriser l'échange brome-lithium, la température est maintenue à -78°C jusqu'à l'addition du chlorure de zinc anhydre / 52 /.

Après purification, on obtient 17 mg de produit 27 f, soit un rendement de 5 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre RMN ^1H (Méthanol deutérié)

δ (ppm) :

8,1 (s,1H,H_6) ; 7,4 (d,2H, ) ;

6,8 (d,2H, ) ; 6,3 (t,1H,H'_1) ;

4,4 (m,1H,H'_3) ; 4,0 (m,1H,H'_4) ; 3,8 (m,2H,H'_5) ;

3,7 (s,3H,OCH_3) ; 2,2 (m,2H,H'_2).

Spectre de masse : m/e = 334 $[M]^+$

m/e = 303 $[M-OCH_3]^+$

m/e = 218 $[B]^+$

m/e = 117 $[dR]^+$

5 - (N-Méthylmorpholin-2 yl)-5 dUrd 27 h

Même mode opératoire que pour 27 a, à partir de 202 mg (2 mM) de N-méthylmorpholine 23 h.

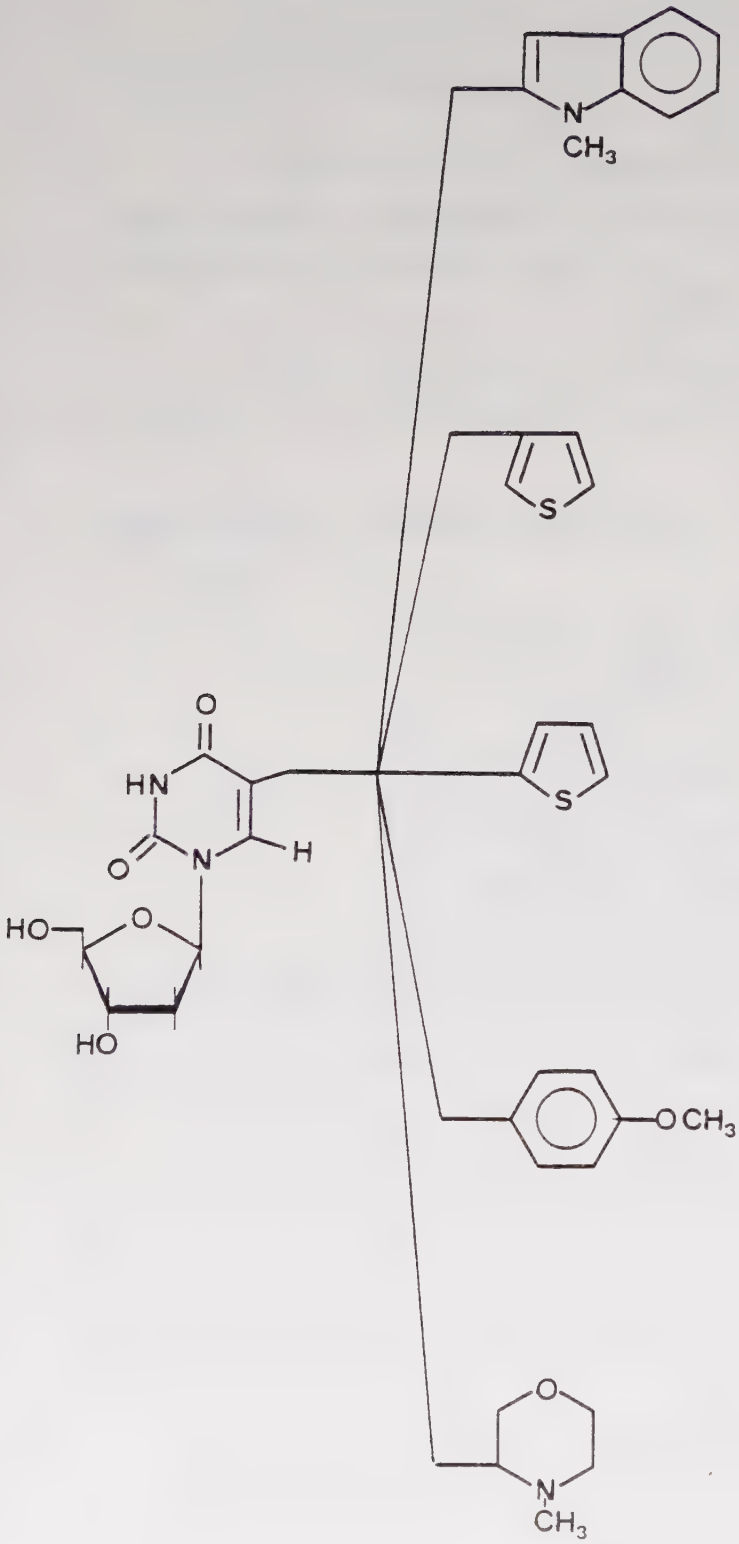
Après purification, on obtient 16 mg de produit 27 h, soit un rendement de 5 % par rapport à l'iodo-5 dUrd.

Spectre de masse : m/e = 284 $\left[M - \begin{matrix} N\text{-}CH_2 \\ CH_3 \end{matrix} \right]^+$

m/e = 168 $\left[B - \begin{matrix} N\text{-}CH_2 \\ CH_3 \end{matrix} \right]^+$

m/e = 117 $\left[dR \right]^+$

Nucléosides 27 obtenus



(N-Méthylindol-2 yl)-5 dUrd 27 a

(Thiophène-3 yl)-5 dUrd 27 d

(Thiophène-2 yl)-5 dUrd 27 e

(Méthoxy-4 phényl)-5 dUrd 27 f

(N-Méthylmorpholin-2 yl)-5 dUrd 27 h

CHAPITRE VI

Intérêt biologique des dérivés, substitués en C-5, de la désoxy-2' uridine

- INTRODUCTION

Les pyrimidines et purines nucléosides jouent un rôle capital dans la physiologie d'une cellule normale / 90 / :

- Précurseurs de l'ADN et de l'ARN
- Intermédiaires en biosynthèse
- Transporteur d'énergie
- Composants de coenzymes importants (NAD, coenzyme A)
- Régulateur du métabolisme

Aussi comprendra-t-on qu'ils soient parmi les composés les plus utilisés ou testés en chimiothérapie antivirale ou antitumorale / 91 - 111 /.

Des composés comme l'iodo-5 dUrd ou la trifluorothymidine sont reconnus depuis 20 ans comme des agents antiviraux et sont autorisés en usage clinique dans le traitement local de l'herpes simplex de la cornée (kératite) par exemple. La fuoro-5 dUrd est également utilisée cliniquement mais comme agent antitumoral.

Ces composés ont cependant leurs limites : l'iodo-5 dUrd est inefficace dans le traitement des encéphalites de type herpétique ; l'iodo-5 dUrd et la trifluorothymidine sont loin d'être spécifiques dans leur action

antivirale. Elles sont incorporées dans l'ADN des cellules infectées par le virus et des cellules saines, causant des aberrations chromosomiques, qui produisent des malformations foetales dans les expérimentations animales. Elles sont un facteur immunosuppressif, mutagène et peut être même cancérigène. Il est évident que l'usage de tels agents est réduit à une thérapie locale. Même dans ce cas on peut observer, avec l'iodo-5 dUrd, au niveau oculaire des dermatites, conjonctivites qui peuvent aller jusqu'à des oedèmes épithéliaux en cas de poursuite du traitement / 111 /.

Il est donc important de développer de nouveaux dérivés, substitués en C-5, de la désoxy-2' uridine beaucoup moins toxiques et qui puissent surpasser l'iodo-5 dUrd et la fluoro-5 dUrd dans leur efficacité antivirale ou antitumorale et dans leur sélectivité. Il est également nécessaire d'inventorier les paramètres de structure qui peuvent être à l'origine de ces propriétés antivirales ou antitumorales et d'établir les bases moléculaires de ces mêmes propriétés.

6.1 - Activité antivirale / 101, 102, 103, 110, 111 /

Diverses désoxy'2 uridines, substituées en C-5, ont été développées ces dernières années. La plupart ont subi des tests antiviraux (principalement contre HSV-1, HSV-2, VV, VZV). Parmi ceux-ci : (E)-Chloro-2 vinyl-5 dUrd, (E)(propényl-1)-5 dUrd, (E)(trifluoro-3,3,3 propényl-1)-5 dUrd, (E)(Bromo-2 vinyl)-5 dUrd, (E)(Iodo-2 vinyl)-5 dUrd ont inhibé la replication du virus HSV-1 à des concentrations de 0,01 à 0,1 µg/ml (voir Tableau 1). Ces composés peuvent être considérés comme des inhibiteurs plus efficaces que l'iodo-5 d'Urd qui nécessite une concentration de 0,13 µg/ml.

En outre, ces cinq composés n'inhibent la replication du virus HSV-2 qu'à des doses 100 à 1 000 fois supérieures à celles nécessaires pour inhiber le virus HSV-1. Elles sont, par conséquent, très sélectives entre ces deux formes de virus herpétiques (voir Tableau 1).

On peut remarquer que ces nucléosides très sélectifs contre HSV-1, portent tous en C-5 un groupement vinyl avec un substituant en 2 et une

TABLEAU 1

Activité antiherpétique (110)

Composés	ID_{50}* (µg/ml)	
	HSV-1	HSV-2
Iodo-5 dUrd	0,13	0,3
Trifluorométhyl-5 dUrd	0,7	0,7
Vinyl-5 dUrd	0,018	0,1
Ethynyl-5 dUrd	0,6	1,5
(Chloro-1 vinyl)-5 dUrd	0,4	
(E)(Chloro-2 vinyl)-5 dUrd	0,02	2
(E)(Bromo-2 vinyl)-5 dUrd	0,008	1
(E)(Iodo-2 vinyl)-5 dUrd	0,012	2
(E)(Propenyl-1)-5 dUrd	0,07	22
(E)(Trifluoro-3,3,3 propenyl-1)-5 dUrd	0,07	65
(E)(Styryl)-5 dUrd	33	60

* Concentration nécessaire pour réduire de 50 % la replication virale.

configuration (E), d'où l'importance de synthétiser des composés analogues qui pourraient être aussi, sinon plus, sélectifs.

La (E)(bromo-2 vinyl)-5 dUrd et la (E)(iodo-2 vinyl)-5 dUrd n'affectent pas le métabolisme ou la croissance des cellules saines à moins d'utiliser des doses 10^3 à 10^4 fois plus grandes que celles nécessaires à inhiber la multiplication des virus HSV-1.

Ces deux derniers nucléosides sont les agents anti-herpétiques les plus sélectifs et actifs décrits jusqu'à présent.

Des essais cliniques ont été réalisés chez l'homme en traitement local (kératite herpétique) et en traitement oral systématique (Herpes simplex disséminé et infections type VZV) avec la (E)(Bromo-2 vinyl)-5 dUrd.

6.1.1 - Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action anti-herpétique de ces vinyl-5 d'Urd semble complexe, on peut dégager néanmoins deux facteurs qui peuvent contribuer à cette activité et sélectivité anti-herpétique, ce sont deux enzymes : la thymidine (dThd) kinase et l'ADN polymérase induites par le virus.

Le plus souvent, ces enzymes virales diffèrent de leurs homologues cellulaires et ces différences peuvent offrir la base moléculaire de l'action antivirale de ces nucléosides.

Seule la thymidine kinase virale reconnaîtrait la (E)(Bromo-2 vinyl)-5 dUrd comme substrat, et de cette façon la phosphorylation en 5' monophosphate (puis en 5' diphosphate et en 5' triphosphate) du nucléoside ne s'effectuerait qu'au niveau de la cellule infectée par le virus. Et ce n'est que dans cette cellule que le nucléoside métabolisé interférerait avec la dTTP au niveau de l'ADN polymérase.

La (E)(Bromo-2 vinyl)-5 dUrd peut aussi tenir une partie de sa sélectivité du fait qu'elle pourrait inhiber davantage l'ADN polymérase virale que l'ADN polymérase de la cellule.

Ainsi, la dThd kinase et l'ADN polymérase codées par le virus HSV-1 pourraient contribuer à l'action antivirale sélective de la (E)(Bromo-2 vinyl)-5 dUrd. La première comme enzyme activante, la seconde comme enzyme cible.

Il a été démontré / 99 / que ces (E)(X-2 vinyl)-5 dUrd ne pouvaient pas être incorporés dans l'ADN cellulaire mais pouvaient l'être dans l'ADN viral. Aussi n'est-il pas exclu que cette incorporation joue un rôle dans leur activité sélective antivirale.

6.2 - Activité antitumorale / 107-110 /

La fluoro-5 dUrd et l'éthynyl-5 dUrd présentaient une certaine activité antiherpétique (voir Tableau 1) mais peuvent être davantage qualifiées d'agents antitumoraux car elles suppriment la croissance de cellules leucémiques (type L 1210) chez la souris à des concentrations très basses (0,001 à 0,09 µg/ml) (voir Tableau 2). Alors que les (E)(X-2 vinyl)-5 dUrd les plus actifs contre HSV-1 n'agissent, contre les cellules L 1210, qu'à des doses d'au moins 20 µg/ml.

6.2.1 - Mécanisme d'action - Inhibition de la thymilydate synthétase

Les voies métaboliques conduisant à l'incorporation de dUrd et dThd dans l'ADN sont identiques, sauf pour la première étape, qui est la conversion de dUMP en dTMP catalysée par la thymilydate synthétase.

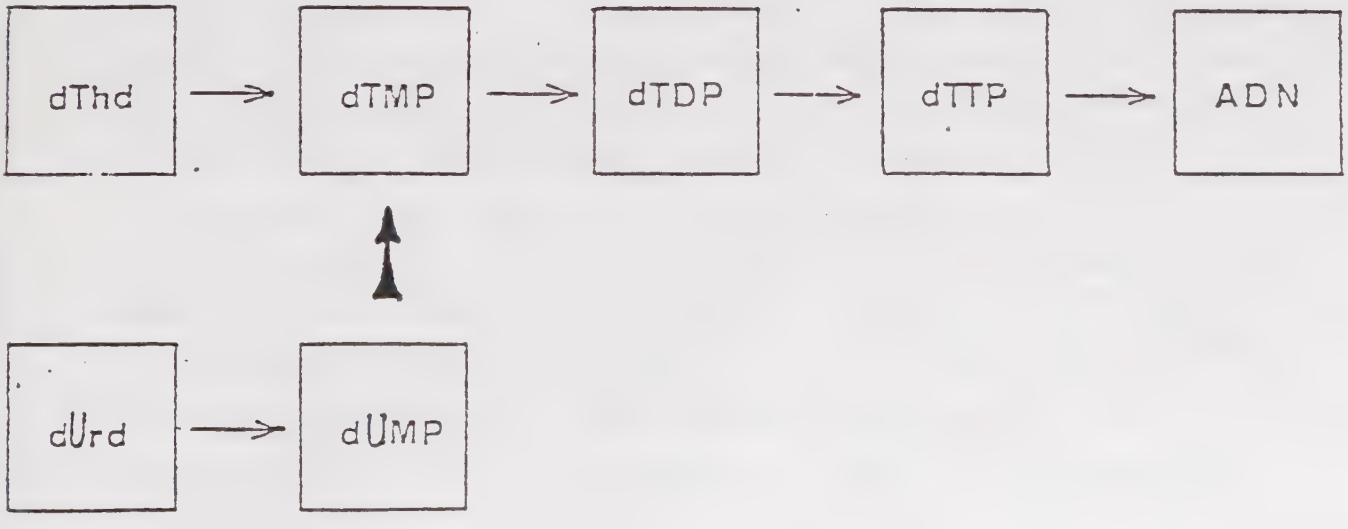


TABLEAU 2

Activité antitumorale (sur cellules leucémiques L 1210) / 110 /

Composés	ID_{50}* (µg/ml)		
	Composé seul	en présence de dUrd (100 µg/ml)	en présence de dThd (5 µg/ml)
Fluoro-5 dUrd	0,001	0,02	34
Trifluorométhyl-5 dUrd	0,007	0,13	29
Vinyl-5 dUrd	2,4	> 125	> 87
Ethynyl-5 dUrd	0,09	0,8	46
(Chloro-1 vinyl)-5 dUrd	0,48	2,6	102

* Concentration requise pour réduire de 50 % la prolifération des cellules leucémiques L 1210.

TABLEAU 3

Activité antimétabolique (sur cellules leucémiques L 1210) / 110 /

Composés	ID_{50}* (µg/ml)	
	Incorporation de dThd	Incorporation de dUrd
Fluoro-5 d'Urd	80	0,003
Trifluorométhyl-5 dUrd	4,9	0,02
Vinyl-5 dUrd	163	44
Ethynyl-5 dUrd	28	0,16
(Chloro-1 vinyl)-5 dUrd	> 94	0,9

* Concentration nécessaire pour réduire de 50 %, dans l'ADN cellulaire, l'incorporation de ^{3}H Méthyl déoxythymidine ou de ^{14}C-2 déoxyuridine.

La thymilydate synthétase peut être considérée comme une enzyme cible intéressante dans la chimiothérapie du cancer et quelques inhibiteurs de cette enzyme ont été employés dans le traitement de cancers du poumon ou du colon.

Il était donc intéressant d'établir si l'activité antitumorale de nucléosides tels que : fluoro-5 dUrd, éthynyl-5 dUrd, (chloro-1 vinyl)-5 dUrd, était due à l'inhibition de la thymilydate synthétase ou à d'autre(s) mécanisme(s).

On peut postuler qu'un nucléoside, analogue de la dUrd, qui inhibe l'incorporation dans l'ADN de la dUrd mais pas celle de la dThd (ou beaucoup moins) agit spécifiquement au niveau de la thymilydate synthétase / 107, 110 /.

Un deuxième paramètre qui peut être considéré comme un indice réel de l'inhibition de la thymilydate synthétase est la possibilité plus grande pour dThd que pour dUrd d'annuler l'activité antitumorale de ces composés.

Les essais effectués avec les molécules marquées ^{14}C-2 dUrd et ^{3}H méthyl dThd montrent bien que les nucléosides tels que fluoro-5 dUrd, éthynyl-5 dUrd inhibent davantage l'incorporation dans l'ADN de dUrd que de dThd (voir Tableau 3).

L'activité antitumorale de ces analogues de la dUrd est réduite davantage par addition de dThd que par addition de dUrd (voir Tableau 2).

Ces nucléosides peuvent donc être considérés comme des inhibiteurs de la thymilydate synthétase et se ranger parmi les inhibiteurs les plus efficaces de la croissance des cellules tumorales.

L'ordre de leur activité antitumorale est le même que celui de leur activité anti-thymilydate synthétase. Cette corrélation indique que la thymilydate synthétase sert certainement de cible principale, sinon unique, pour l'action antitumorale de ces composés.

- CONCLUSION

Les paramètres de structure qui conditionnent les propriétés antivirales et antitumorales de ces dUrd ont été dessinés :

- pour l'activité antiherpétique, le substituant en C-5 idéal apparaît être un groupement (X-2 vinyl) avec configuration (E) de l'insaturation ;
- pour l'activité antitumorale il serait plutôt petit et électronégatif (F).

Plusieurs (E)(X-2 vinyl)-5 dUrd surpassent l'antiherpétique standard, l'iodo-5 dUrd à la fois en efficacité et en sélectivité.

Malgré de nouvelles dUrd substituées en C-5, la fluoro-5 dUrd reste l'agent antitumoral le plus puissant, même si l'activité de l'Ethynyl-5 dUrd ne peut être ignorée.

La thymilydate synthétase est peut être, sinon la seule, la principale cible enzymatique de ces nucléosides antitumoraux.

Pour l'activité antiherpétique, l'ADN polymérase virale peut servir de cible à ces nucléosides et la dThd kinase contribuer à leur activité en limitant leur phosphorylation au niveau de la cellule infectée.

CONCLUSION

Dans le présent travail, nous avons développé, en série nucléoside, les réactions de couplage, catalysées par des complexes du palladium :

- Réactions de couplage entre l'iodo-5 dUrd silylée et des organozinciques acétyléniques, en présence de complexes organopalladiés ou du nickel pour obtenir, avec des rendements acceptables et la plupart pour la première fois, des alcynyl-5 dUrd porteuses de divers groupements fonctionnels.

- Réactions de couplage entre l'iodo-5 dUrd silylée et des organozirconiens éthyléniques en présence de complexes organopalladiés pour obtenir avec de bons rendements, de manière très stéréosélective, et le plus souvent pour la première fois, des (E) alcényl-5 dUrd porteuses de groupements fonctionnels divers.

- Réactions de couplage entre l'iodo-5 dUrd silylée et des organoboranes éthyléniques, en présence de palladium, pour obtenir, avec des rendements faibles des (E) et (Z) alcényl-5 dUrd.

- Réactions de couplage entre l'iodo-5 dUrd silylée et les organozinciques de cycle ou d'hétérocycles, en présence de complexe du palladium pour obtenir, avec des rendements moyens à faible, une série de nucléosides entièrement nouveaux.

Un certain nombre de nucléosides pyrimidiniques substitués en C-5, ainsi obtenus, font l'objet de tests biologiques pour déceler leur éventuelle activité antivirale ou antitumorale.

L'étude conformationnelle des alcynyl-5 dUrd a montré que la substitution en C-5 de la désoxy-2' uridine, par des substituants variés, ne modifie ni la conformation de la liaison glycosidique (préférentiellement anti), ni la conformation du cycle désoxyribose (conformère S majoritaire).

BIBLIOGRAPHIE

1 - M. BOBEK, R.A. SHARMA - J. Org. Chem. 40, 2377 (1975).

2 - J. PERMAN, R.A. SHARMA, M. BOBEK - Tetrahedron Lett. 2427 (1976).

3 - P.J. BARR, A.S. JONES, P. SERAFINOWSKI, R.T. WALKER - J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1263 (1978).

4 - M. DRAMINSKI, A. ZGIT-WROBLEWSKA - Polish Journal of Chemistry 54, 1085 (1980).

5 - B.M. TROST - Tetrahedron 33, 2615 (1977).

6 - J. TSUJI, Organic Synthesis by Means of Transition Metal Complexes. Springer Verlag, Berlin (1975).

7 - R.F. HECK - Accounts Chem. Res. 12 (4), 146 (1979).

8 - R.F. HECK - Ann. N.Y. Acad. Sci. 295, 201 (1977).

9 - J.B. MELPOLDER, R.F. HECK - J. Org. Chem. 41, 265 (1976).

10 - K. EDO, T. SAKAMOTO, H. YAMANAKA - Heterocycles 12, 383 (1979).

11 - K. EDO, T. SAKAMOTO, H. YAMANAKA - Chem. Pharm. Bull. 27, 193 (1979).

12 - K. EDO, T. SAKAMOTO, H. YAMANAKA - Chem. Pharm. Bull. 26, 3843 (1978).

13 - D.E. BERGSTROM, M. OGOWA, J.L. RUTH - Abstract to 174th Nat. Meeting A.C.S. (Aug. 1977).

14 - D.E. BERGSTROM, J.L. RUTH - J. Amer. Chem. Soc. 98, 1587 (1976).

15 - J.L. RUTH, D.E. BERGSTROM - J. Org. Chem. 43, 2870 (1978).

16 - D.E. BERGSTROM, M.K. OGAWA - J. Amer. Chem. Soc. 100, 8106 (1978).

17 - J.L. RUTH, P. WARWICK, D.E. BERGSTROM - J. Org. Chem. 46, 1432 (1981).

18 - C.F. BIGGE, P. KALARITIS, J.R. DECK, M.P. MERTES - J. Amer. Chem. Soc. 102, 2033 (1980).

19 - C.F. BIGGE, P. KALARITIS, M.P. MERTES - Tetrahedron Lett. 1653 (1979).

20 - C.F. BIGGE, M.P. MERTES - J. Org. Chem. 46, 1994 (1981).

21 - A.S. JONES, G. VERHELST, R.T. WALKER - Tetrahedron Lett. 4415 (1979).

22 - M.J. ROBINS, P.J. BARR - Tetrahedron Lett. 22, 421 (1981).

23 - a) B. MASSE - Thèse, Lyon, 1970, n° 676.
b) L. PICHAT, B. MASSE - Bull. Soc. Chim. 2102 (1971).

24 - a) J. GODBILLON - Thèse, Paris VI, 1972.
b) L. PICHAT, J. GODBILLON, M. HERBERT - Bull. Soc. Chim. 2709 (1973).

25 - a) J.P. GUILBERT - Thèse, Paris VI, 1975.
b) L. PICHAT, J.P. GUILBERT - C.R. Acad. Sci. 277c, 1157 (1973).

26 - a) C.D. NGUYEN - Thèse, Paris VI, 1979.
b) L. PICHAT, C.D. NGUYEN - Tetrahedron Lett. 2385 et 3159 (1979).

27 - L. PICHAT, B. MASSE - C.R. Acad. Sci. Paris 268, 197 (1969).

28 - A.O. KING, E.I. NEGISHI, F.J. VILLANI Jr., A. SILVERA Jr. - J. Org. Chem. 43, 358 (1978).

29 - A.O. KING, E.I. NEGISHI - J. Org. Chem. 42, 1821 (1977).

30 - J.F. FAUVARQUE, A. JUTAND - Bull. Soc. Chim. p. 765 (1976).

31 - C.C. SWEELEY, R. BENTLEY, M. MAKITA, M.M. WELLS - J. Amer. Chem. Soc. 85, 2497 (1963).

32 - H.A. DIECK, F.R. HECK - J. Organometal. Chem. 93, 259 (1975).

33 - K. SONOGASHIRA, Y. TOHDA, N. HAGIHARA - Tetrahedron Lett. 4467 (1975).

34 - L. CASSAR - J. Organometal. Chem. 93, 253 (1975).

35 - H. GILMAN, F.K. CARTLEDGE - J. Organometal. Chem. 2, 447 (1964).

36 - M. MIYASHITA, A. YOSHIKOSHI, P.A. GRIECO - J. Org. Chem. 42, 3772 (1977).

37 - A.E. PIERCE - "Silylation of Organic Compounds". Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois, 1968.

38 - T. SCHLEICH, B.J. BLACKBURN, R.D. LAPPER, I.C.P. SMITH - Biochemistry 11, 137 (1972).

39 - W. GUSCHLBAUER, K. JANKOWSKI - Nucleic Acid. Res. 8, 1421 (1980).

40 - F.E. HRUSKA, D.J. WOOD, T.N. Mc CAIG, A.A. SMITH - Can. J. Chem. 52, 497 (1974).

41 - M. REMIN, I. EKIEL, D. SHUGAR - Eur. J. Biochem. 53, 197 (1975).

42 - M.P. SCHWEIZER, E.B. BANTA, J.T. WITKOWSKI, R.K. ROBINS - J. Amer. Chem. Soc. 95, 3770 (1973).

43 - F.E. HRUSKA - J. Amer. Chem. Soc. 93, 1795 (1971).

44 - J. CADET, R. DUCOLOMB, C. TAIEB - Tetrahedron Lett. 3455 (1975).

45 - R.U. LEMIEUX, T.L. NAGABLUSHAN, B. PAUL - Can. J. Chem. 50, 773 (1972).

46 - L.T.J. DELBAERE, N.N.G. JAMES, R.U. LEMIEUX - J. Amer. Chem. Soc. 95, 7866 (1973).

47 - R.U. LEMIEUX - Ann. N.Y. Acad. Sci. 222, 915 (1973).

48 - D.B. DAVIES - Stud. Biophys. 55, 29 (1976).

49 - C. ALTONA, M. SUNDARALINGAM - J. Amer. Chem. Soc. 94, 8205 (1972).

50 - C. ALTONA, M. SUNDARALINGAM - J. Amer. Chem. Soc. 95, 2333 (1973).

51 - W. GUSCHLBAUER, S. TRAN-DINH - Nucleic. Acid. Res. Special Publication n° 1, S 85 (1974).

52 - W. GUSCHLBAUER, S. TRAN-DINH - Biochem. Biophys. Acta 610, 47 (1980).

53 - BLANDIN, S. TRAN-DINH, CATLIN, W. GUSCHLBAUER - Biochem. Biophys. Acta 361, 249 (1974).

54 - W. GUSCHLBAUER, S. TRAN-DINH - Nucleic. Acid. Res. 2, 185 (1975).

55 - R. DESLAURIERS, I.C.P. SMITH - Can. J. Chem. 51, 833 (1973).

56 - D.B. DAVIES, S.S. DANYLUK - Can. J. Chem. 48, 3112 (1970).

57 - R.R. FRASER, M. KAUFMAN, P. MORAND, G. GONIL - Can. J. Chem. 47, 403 (1969).

58 - E.I. NEGISHI, D.E. VAN HORN - J. Amer. Chem. Soc. 99, 3168 (1977).

59 - N. OKUKADO, A.O. KING, D.E. VAN HORN, B.I. SPIEGEL, E.I. NEGISHI - J. Amer. Chem. Soc. 100, 2254 (1978).

60 - N. OKUKADO, D.E. VAN HORN, W.L. KLIMA, E.I. NEGISHI - Tetrahedron Lett. 1027 (1978).

61 - D.W. HART, J. SCHWARTZ - J. Amer. Chem. Soc. 96, 8115 (1974).

62 - P.C. WAILES, H. WEIGOLD, A.P. BELL - J. Organometal. Chem. 27, 373 (1971).

63 - J. SCHWARTZ, J.A. LABINGER - Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 333 (1976).

64 - J.A. LABINGER, D.W. HART; W.E. SEIBERT III, J. SCHWARTZ - J. Amer. Chem. Soc. 97, 3851 (1976).

65 - P.L. BOCK, D.J. BOSCHETTO, J.R. RASMUSSEN, J.P. DEMERS, G.N. WHITESIDES - J. Amer. Chem. Soc. 96, 2814 (1974).

66 - J. SCHWARTZ, M.J. LOOTS, H. KOSUGI - J. Amer. Chem. Soc. 102, 1333 (1980).

67 - P.C. WAILES, R.S.P. COUTTS, H. WEIGOLD - Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium and Hafnium. Academic Press N.Y. 1974, p. 163.

68 - D.J. CARDIN, S.A. KEPPIE, B.M. KINGSTON, M.F. LAPPERT - Chem. Comm. 1035 (1967).

69 - K.W. MUIR - J. Chem. Soc. A p. 2663 (1971).

70 - J.P. NOEL, L. PICHAT - J. Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals 13, 87 (1977).

71 - N. MIYAURA, A. SUZUKI - J. Organometal. Chem. 213, C 53 (1981).

72 - N. MIYAURA, H. SUGINOME, A. SUZUKI - Tetrahedron Lett. 22, 127 (1981).

73 - N. MIYAURA, K. YAMADA, A. SUZUKI - Tetrahedron Lett. 36, 3437 (1979).

74 - N. MIYAURA, A. SUZUKI - J. Chem. Soc. Chem. Comm. 866 (1979).

75 - H.C. BROWN, S.K. GUPTA - J. Amer. Chem. Soc. 97, 5249 (1975).

76 - C.F. LANE, G.W. KABALKA - Tetrahedron 32, 981 (1976).

77 - R.M. MAITLIS - The Organic Chemistry of Palladium, Vols I et II, Academic Press N.Y. 1971.

78 - J.K. KOCHI - Organometallic Mechanisms and Catalysis, Academic Press, N.Y. 1978.

79 - R.F. HECK - Accounts Chem. Res. 12, 146 (1979).

80 - A. MINATO, K. TAMAO, T. HAYASHI, K. SUZUKI, M. KUMADA - Tetrahedron Lett. 5319 (1981).

81 - B.J. WAKEFIELD - "The Chemistry of Organolithium Compounds", Pergamon Press, N.Y. 1974.

82 - T. HAYASHI, M. KONISHI, M. KUMADA - Tetrahedron Lett. 1871 (1979).

83 - N. GJOS, S. GRONOWITZ - Acta Chem. Scand. 25, 2596 (1971).

84 - D.A. SHIRLEY, P.A. ROUSSEL - J. Amer. Chem. Soc. 75, 3697 (1953).

85 - D.A. SHIRLEY, P.W. ALLEY - J. Amer. Chem. Soc. 79, 4922 (1957).

86 - P. MOSES, S. GRONOWITZ - Arkiv. Kemi, 18, 119 (1962).

87 - H. GILMAN, D.A. SHIRLEY - J. Amer. Chem. Soc. 71, 1870 (1949).

88 - A. MURRAY, W.W. FOREMAN, W. LANGHAM - J. Amer. Chem. Soc. 70, 1037 (1948).

89 - D.A. SHIRLEY, J.R. JOHNSON, J.D. HENDRIX - J. Organometal. Chem. 11, 209 (1968).

90 - R.T. WALKER, E. DE CLERCQ, F. ECKSTEIN - Nucleosides Analogues, Plenum Press, N.Y. 1979.

91 - W.H. RUSSOF, D.C. WARD - Biochem. Pharmacol. 25, 1233 (1976).

92 - Y.C. CHENG, J.P. NEENAN, B. GOZ, D.C. WARD, W.H. RUSSOF - Ann. N.Y. Acad. Sci. 255, 332 (1975).

93 - E. DE CLERCQ, P.F. TORRENCE - J. Carbohydrates, Nucléosides, Nucléotides, 5, 187 (1978).

94 - Y.C. CHENG, B.A. DOMIN, R.A. SHARMA, M. BOBEK - Antimicrob. Agents Chemot. 10, 119 (1976).

95 - D. SHUGAR
a) "Virus-cell interactions and viral antimetabolites", Academic Press N.Y., p. 193 (1972).
b) The Journal of Infection Diseases, 141, 563 (1980).

96 - C. HEIDELBERGER - Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol. 4, 1 (1965).

97 - B.A. DOMIN, Y.C. CHENG, R.A. SHARMA, M. BOBEK - Pharmacologist, 17 229 (1975).

98 - D.V. SANTI - J. Med. Chem. 23, 103 (1980).

99 - E. DE CLERCQ - Plenary Lecture, 4th International Round Table : "Nucleosides, Nucleotides and their biological applications" - Antwerp (1981).

100 - G.F. HUANG, M. OKADA, E. DE CLERCQ, P.F. TORRENCE - J. Med. Chem. 24, 390 (1981).

101 - E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, P. DE SOMER, P.J. BARR, A.S. JONES, R.T. WALKER - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 2947 (1979).

102 - E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, G. VERHELST, R.T. WALKER, A.S. JONES, P.F. TORRENCE, D. SHUGAR - J. Infec. Dis. 141, 563 (1980).

103 - E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, M. OGATA, S. SHIGETA - Antimicrob. Agents Chemot. 21, 33 (1982).

104 - Y. WATAYA, A. MATSUDA, D.V. SANTI, D.E. BERSTROM, J.L. RUTH - J. Med. Chem. 22, 339 (1979).

105 - C.L. SCHMIDT, C.T.C. CHANG, E. DE CLERCQ, J. DESCAMPS, M.P. MERTES - J. Med. Chem. 23, 252 (1980).

106 - E. DE CLERCQ, J. BALZARINI, J. DESCAMPS, C.F. BIGGE, C.T. CHANG, P. KALARITIS, M.P. MERTES - Biochem. Pharmacol. 30, 495 (1981).

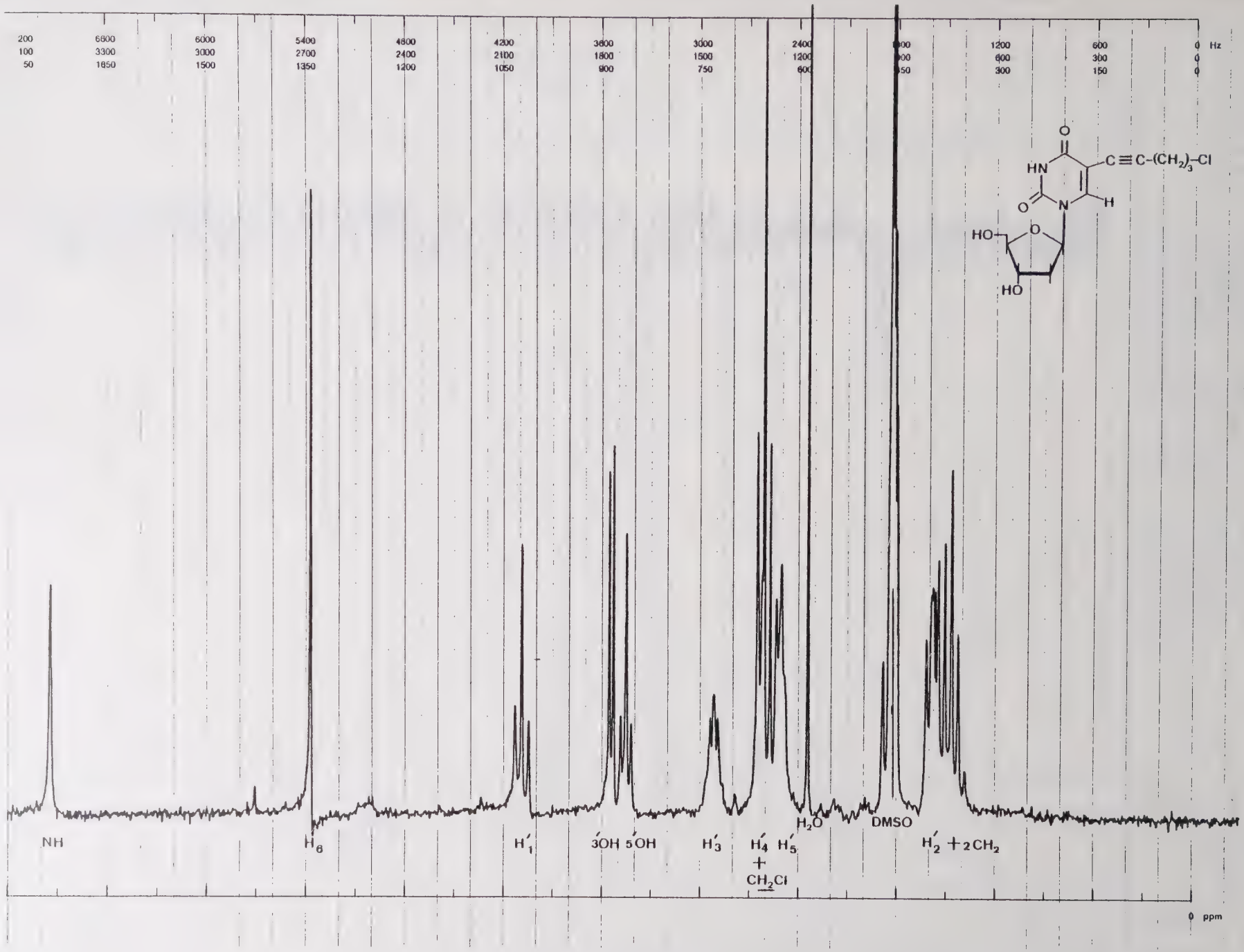
107 - E. DE CLERCQ, J. BALZARINI, P.F. TORRENCE, M.P. MERTES, C.L. SCHMIDT, D. SHUGAR, P.J. BARR, A.S. JONES, G. VERHELST, R.T. WALKER - Molecular Pharmacology 19, 321 (1980).

108 - P.J. BARR, P.A. NOLAN, D.V. SANTI, M.J. ROBINS - J. Med. Chem. 24, 1385 (1981).

109 - P.V. DANENBERG, R.S. BHATT, N.G. KUNDU, K. DANENBERG, C. HEIDELBERGER - J. Med. Chem. 24, 1537 (1981).

110 - E. DE CLERCQ - Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 2, 253 (1980).

111 - E. DE CLERCQ - Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 28, 289 (1981).



No .....

BRUKER

SPECTROSPIN

MHz - ..... -
Spectrum

Sample .....

.....

Conc. ..... % in .....

Int. Standard .....

Temp. amb. ☐

..... °K ☐

Signal f_s

Puls width (PW) ..... µs

Points (SI) ..... k/.....

Spectrum

width (SW) f_s ..... Hz/

Offset (D_1) f_s ..... Hz

Time .....

times (NS) ..... sc.

Time constant (TC) .....

Decoupling f_s

Frequency (D_2) .....

Power .....

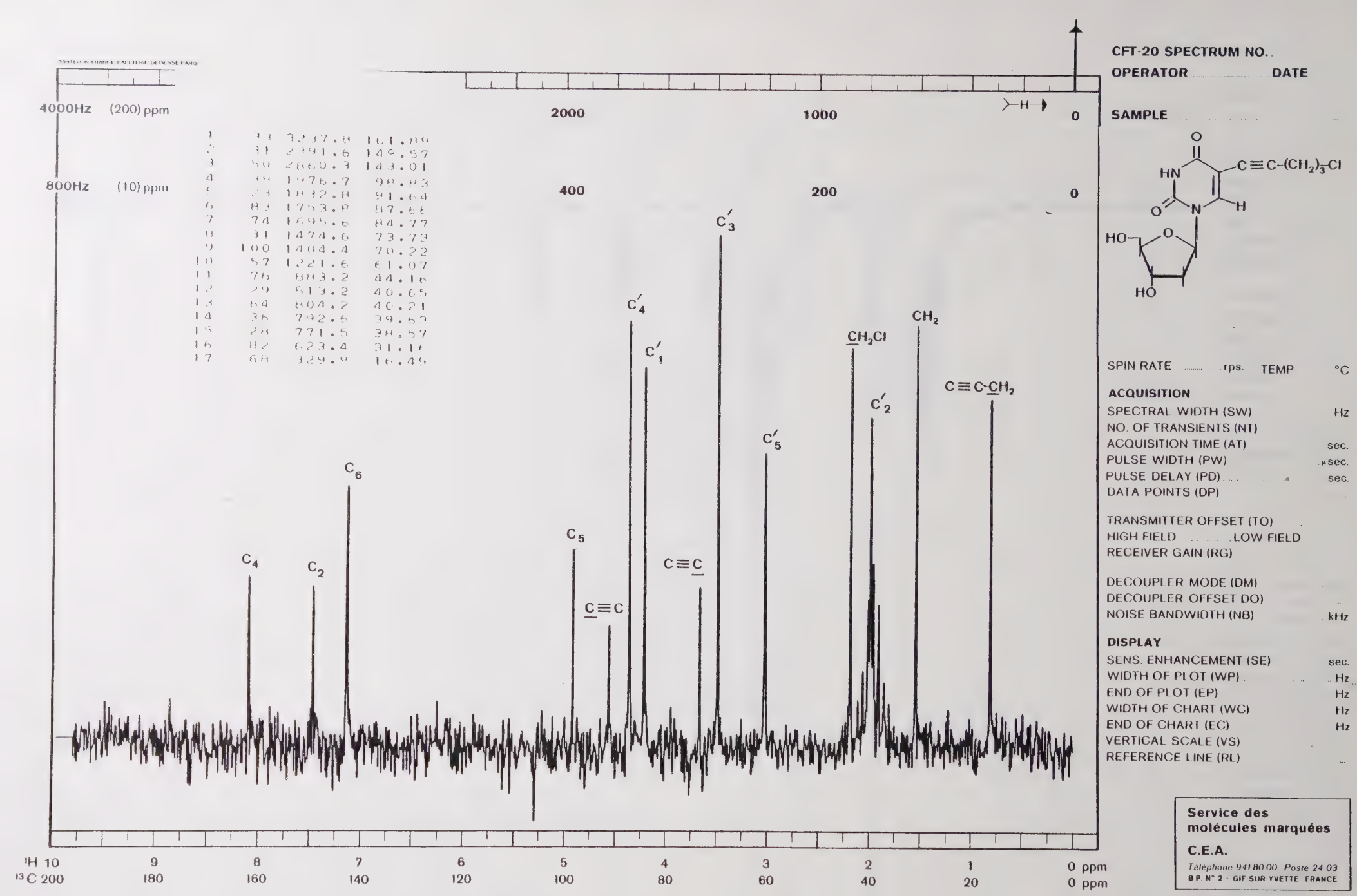
BB ☐

CW ☐

gated ☐

Date .....

Operator .....



1	33	3237.8	161.89
2	31	2991.6	149.57
3	50	2860.3	143.01
4	39	1976.7	98.83
5	34	1832.8	91.64
6	83	1753.8	87.68
7	74	1695.6	84.77
8	31	1474.6	73.73
9	100	1404.4	70.22
10	57	1221.6	61.07
11	78	883.2	44.16
12	29	813.2	40.65
13	64	804.2	40.21
14	36	792.6	39.63
15	28	771.5	38.57
16	82	623.4	31.16
17	68	329.9	16.49

CFT-20 SPECTRUM NO. .

OPERATOR ..... DATE

SAMPLE .....

SPIN RATE ..... rps. TEMP °C

ACQUISITION

SPECTRAL WIDTH (SW) Hz
NO. OF TRANSIENTS (NT)
ACQUISITION TIME (AT) sec.
PULSE WIDTH (PW) µsec.
PULSE DELAY (PD) sec.
DATA POINTS (DP)

TRANSMITTER OFFSET (TO)
HIGH FIELD ..... LOW FIELD
RECEIVER GAIN (RG)

DECOUPLER MODE (DM)
DECOUPLER OFFSET DO)
NOISE BANDWIDTH (NB) kHz

DISPLAY

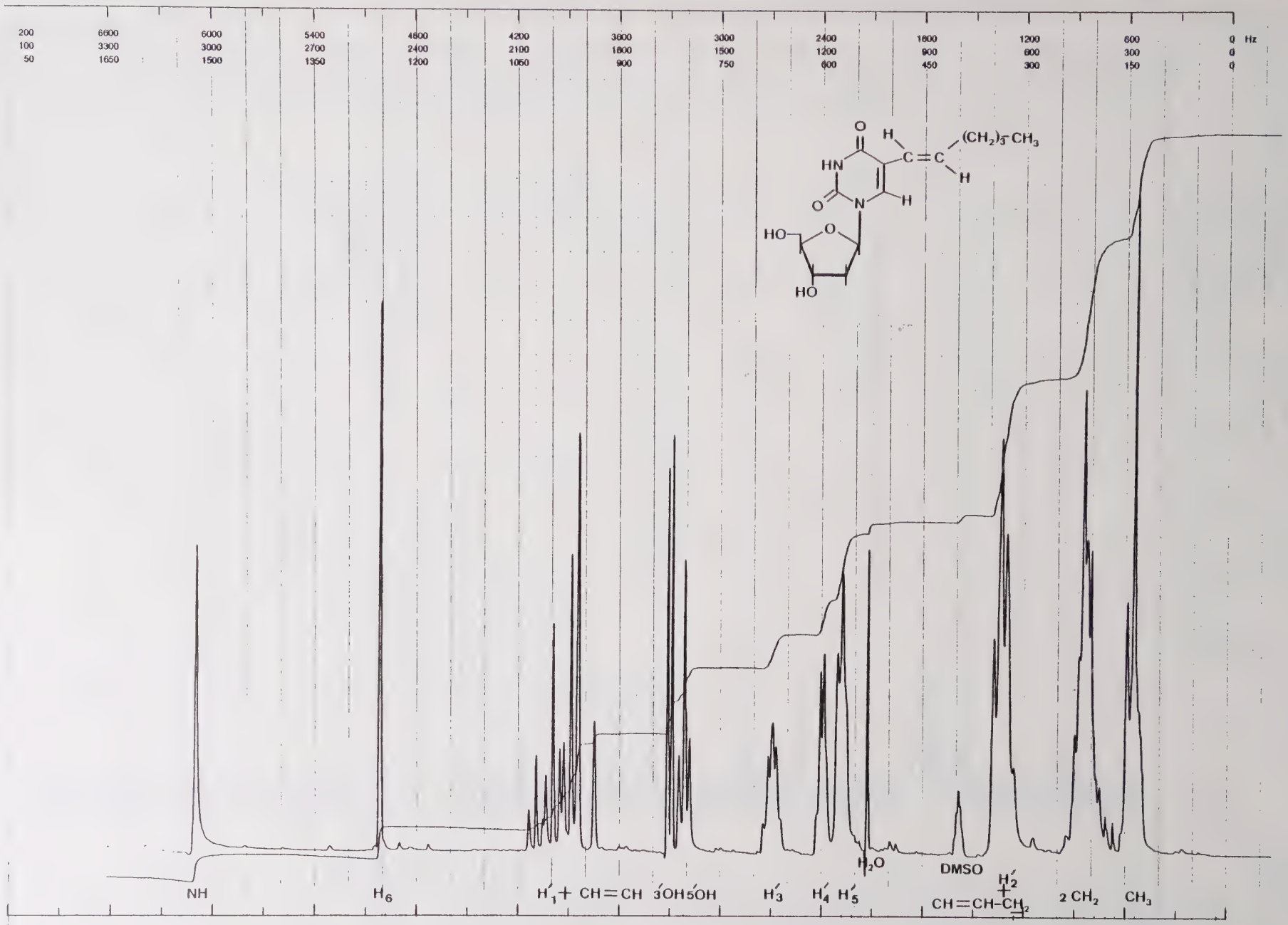
SENS. ENHANCEMENT (SE) sec.
WIDTH OF PLOT (WP) Hz
END OF PLOT (EP) Hz
WIDTH OF CHART (WC) Hz
END OF CHART (EC) Hz
VERTICAL SCALE (VS)
REFERENCE LINE (RL)

Service des molécules marquées

C.E.A.

Téléphone 941 80 00 Poste 24 03

B.P. N° 2 - GIF-SUR-YVETTE FRANCE



No

BRUKER

SPECTROSPIN

MHz - -

Spectrum

Sample

Conc. % in

Int. Standard

Temp. amb. ☐

° K ☐

Signal f_1

Puls width (PW) µs

Points (SI) k/

Spectrum

width (SW) f_1 Hz/

Offset (D_1) f_1 Hz

Time

times (NS) sc.

Time constant (TC)

Decoupling f_2

Frequency (D_2)

Power

BB ☐

CW ☐

gated ☐

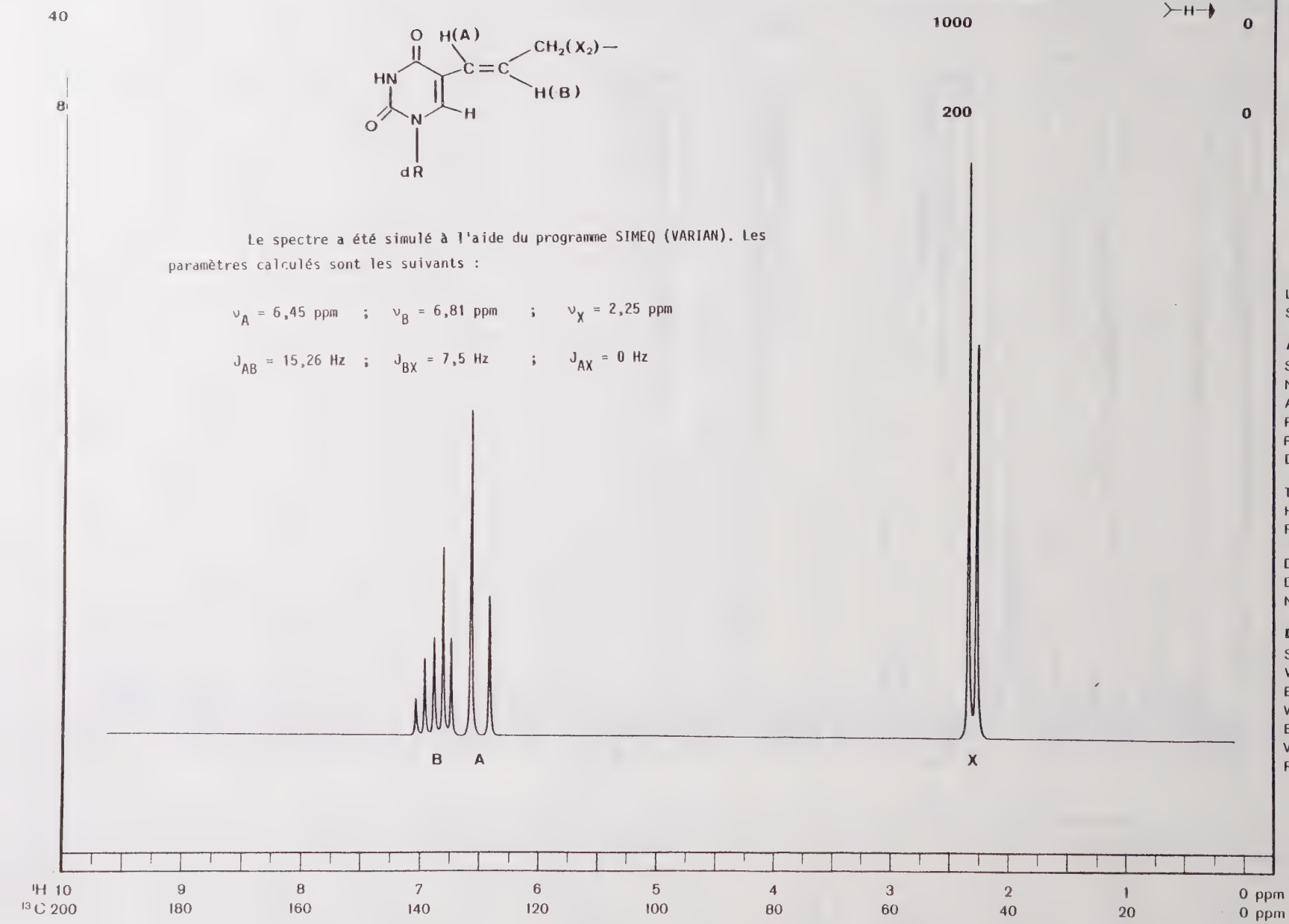
Date

Operator

Le spectre a été simulé à l'aide du programme SIMEQ (VARIAN). Les paramètres calculés sont les suivants :

ν_A = 6,45 ppm ; ν_B = 6,81 ppm ; ν_X = 2,25 ppm

J_{AB} = 15,26 Hz ; J_{BX} = 7,5 Hz ; J_{AX} = 0 Hz



CFT-20 SPECTRUM NO.

OPERATOR . DATE . .

SAMPLE . . . . . .

LOCK SIGNAL . . . . . .

SPIN RATE . . . . . rps. TEMP. . . . . °C

ACQUISITION

SPECTRAL WIDTH (SW) . . . . . Hz

NO. OF TRANSIENTS (NT)

ACQUISITION TIME (AT) . . . . . sec.

PULSE WIDTH (PW) . . . . . µsec.

PULSE DELAY (PD) . . . . . sec.

DATA POINTS (DP)

TRANSMITTER OFFSET (TO)

HIGH FIELD . . . . . LOW FIELD

RECEIVER GAIN (RG)

DECOUPLER MODE (DM)

DECOUPLER OFFSET DO)

NOISE BANDWIDTH (NB) . . . . . kHz

DISPLAY

SENS. ENHANCEMENT (SE) . . . . . sec.

WIDTH OF PLOT (WP) . . . . . Hz

END OF PLOT (EP) . . . . . Hz

WIDTH OF CHART (WC) . . . . . Hz

END OF CHART (EC) . . . . . Hz

VERTICAL SCALE (VS)

REFERENCE LINE (RL) . . . . .

Service des molécules marquées

C.E.A.

Téléphone 941 80 00 Poste 24 03

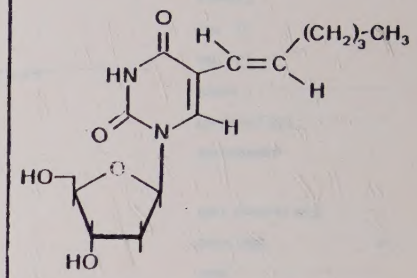
B P N° 2 · GIF-SUR-YVETTE · FRANCE

PRINTED IN FRANCE PAPETERIE DEPIESSE PARIS

CFT-20 SPECTRUM NO. .....

OPERATOR ..... DATE .....

SAMPLE .....



4000Hz (200) ppm 3000 2000 1000 0

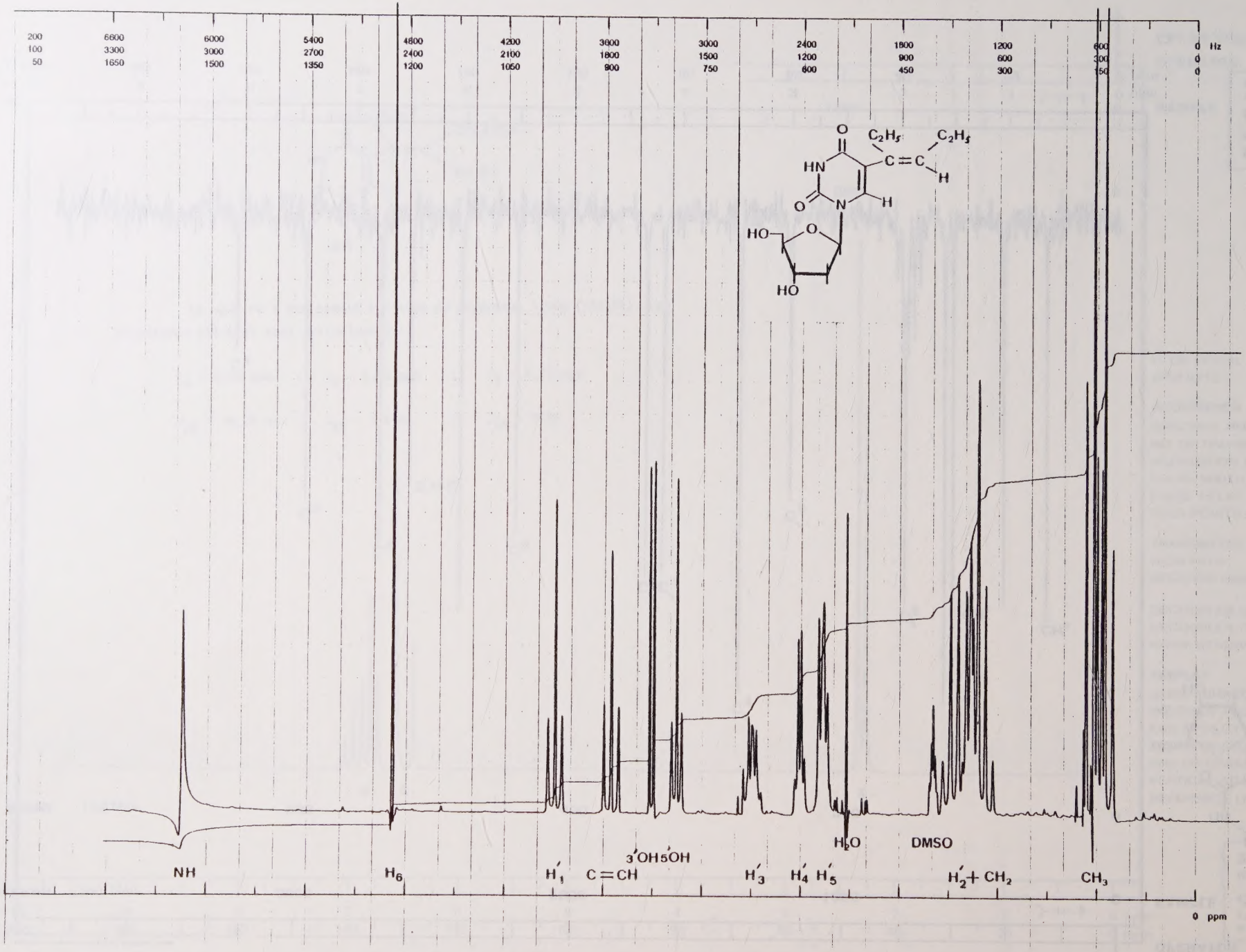
800Hz (10) ppm 600 400 200 0

C_4 C_2 C_6 C=C C_5 C'_4 C'_1 C'_3 C'_5 C'_2 CH_2 CH_3

^1H 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 0 ppm

^{13}C 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm

Service des molécules marquées
C.E.A.
Téléphone 941 80 00 - Poste 24 03
B.P. N° 2 - GIF-SUR-YVETTE - FRANCE



No .....

BRUKER

SPECTROSPIN

..... MHz - ..... -

Spectrum

Sample .....

.....

Conc. ..... % in .....

Int. Standard .....

Temp. amb. ☐

..... °K ☐

Signal f_1

Puls width (PW) ..... µ

Points (SI) ..... k/ .....

Spectrum

width (SW) f_1 ..... Hz

Offset (D_1) f_1 ..... Hz

Time .....

times (NS) ..... sc

Time constant (TC) .....

Decoupling f_2

Frequency (D_2) .....

Power .....

BB ☐

CW ☐

gated ☐

Date .....

Operator .....